

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

627

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Max-René-Lucien GALY

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 7 novembre 1919, à Barcelone (Espagne)

Présentée et soutenue publiquement le 29 JUIN 1945

SULFAMIDOTHÉRAPIE PAR LES DIAZINES

*(Expérimentation plus particulière
de la Sulfaméthyldiazine ou 2632 R. P.)*

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Max-René-Lucien GALY

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 7 novembre 1919, à Barcelone (Espagne)

Présentée et soutenue publiquement le 1945

SULFAMIDOTHÉRAPIE PAR LES DIAZINES

*(Expérimentation plus particulière
de la Sulfaméthyldiazine ou 2632 R. P.)*

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LE LORIER (Obstétrique), PIÉDELIEVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale...	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale....	{ ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHÉ Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale...	ECALLE.	Clinique urologique..	FEY.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture.....	N...	Stomatologie.....	DECHAUME.
Radiologie.....	LEDoux-LEBARD		

	MM.
Secrétaire de la Faculté.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN.
Bibliothécaires.....	M ^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Je leur dédie cette thèse en témoignage de profonde affection.

A MA GRAND'MÈRE

A MON FRÈRE, A SA FEMME ET LEURS ENFANTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE

LE DOCTEUR JACQUES DECOURT

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Inspirateur de ce travail.

*Par son enseignement clair et logique, il a été
pour nous le meilleur des maîtres. Qu'il veuille
bien recevoir, ici, le témoignage de ma profonde
reconnaissance et de mon entier dévouement.*

AU, PROFESSEUR LOEPER

Professeur de thérapeutique médicale

*Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

En témoignage de ma reconnaissance.

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR LÉVY-SOLAL

Professeur de clinique obstétricale à la Faculté

*En témoignage de ma très vive gratitude pour
le bienveillant accueil que nous avons toujours
reçu auprès de lui.*

AU DOCTEUR DANO-CALLERY

*Que je prie de trouver ici l'expression de mon
sincère dévouement et mes remerciements pour
l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter.*

AU DOCTEUR DUREL

Médecin à l'Hôpital Saint-Lazare

*Cette thèse lui doit beaucoup. En témoignage de
ma profonde reconnaissance.*

AU DOCTEUR EDOUARD LACHMANN

Ancien interne des Hôpitaux

*En témoignage de mon amicale et dévouée
gratitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stages :

- 1937-1940. MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL (*in memoriam*)
— MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET
1940-1941. MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON
— MONSIEUR LE PROFESSEUR BASSET
1941-1942. MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER
— MONSIEUR LE DOCTEUR HUBERT

Externat :

1942. MONSIEUR LE DOCTEUR BRÉCHOT
1943. MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉVY-SOLAL
1944. MONSIEUR LE DOCTEUR J. DECOURT

Sulfamidothérapie par les diazines

(*Expérimentation plus particulière de la Sulfaméthylldiazine
ou 2632 R. P.*)

INTRODUCTION

Après un court chapitre consacré aux notions préliminaires nous exposerons assez succinctement du point de vue pharmacologique, les avantages et aussi les inconvénients que l'addition du noyau pyrimidique ou diazine au groupement sulfamidé a apporté à cette médication si actuelle.

Mais le but réel de cette thèse sera, en s'appuyant sur les conclusions tirées des chapitres précédents, de montrer la réelle valeur clinique de ce nouveau sulfamidé. Aussi, consacrerons-nous une large place aux observations cliniques que je dois à l'obligeance de MM. J. DECOURT, DUREL, SIGWALD, PELLERAT et LÉGER, qui trouveront ici l'expression de ma sincère gratitude pour les facilités qu'ils m'ont accordées pour l'insertion dans cette thèse de leurs observations personnelles. Je ferai ainsi état de certaines statistiques anglo-saxones.

Un chapitre sera consacré aux incidents et aux accidents de cette nouvelle médication et à sa posologie.

Enfin, en conclusion, une rapide analyse des divers avantages de la *sulfaméthylldiazine* me permettra de penser que cette diazine est appelée à prendre une place de choix dans l'arsenal sulfamidé.

RAPPEL HISTORIQUE ET NOTIONS DE CHIMIE ÉLÉMENTAIRES

Si la thérapeutique sulfamidée vit le jour en 1935 avec les premières publications de Domagk à propos de l'étude clinique du prontosil ou rubiazol, colorant diazoïque dérivé de la chrysoïdine dans les infections à streptocoque hémolytique, ce n'est qu'à partir de 1936 que l'ère réelle des sulfamidés s'ouvrit avec les magnifiques travaux des chimistes de l'Institut Pasteur : Tréfouel, Nitti et Bovet, qui démontrèrent que l'action thérapeutique du rubiazol était dû à sa scission en deux fragments qui, libérant ainsi le groupement para-aminobenzènesulfamide, rendait à celui-ci ses remarquables propriétés thérapeutiques.

Depuis, les remarquables succès thérapeutiques de ce sulfanilamide ou Septoplix (1162 F) ont poussé les savants de tous les pays à persévérer dans le but d'accroître l'action thérapeutique tout en diminuant sa toxicité. Aussi, fut-il surtout envisagé deux possibilités.

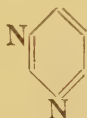
La première consista à bloquer le NH^2 (fonction amine) du sulfanilamide tout en laissant la fonction sulfamide SO^2NH^2 libre. De ce fait, des produits de toxicité moindre virent le jour, mais ils perdirent ainsi en activité. Le plus remarquable d'entre eux est la septazine.

Quant à la deuxième possibilité, elle conduisit les chimistes à inverser le problème en bloquant la fonction sulfamide SO^2NH^2 tandis que la fonction amine NH^2 restait libre. Cette seconde solution fut plus féconde puisqu'elle a permis de créer successivement.

La Sulfapyridine ou Dagénan ou 693 (Ewins et Phillips) ou la fonction sulfamide est bloquée par un cycle pyridinique.

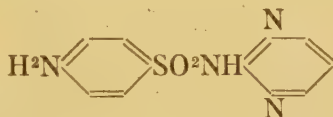
Le Sulfathiazol ou thiazomide ou 2.090 (Hartmann, en Suisse et Fossburder, aux U.S.A., en 1939) où cette même fonction est bloquée par un cycle thiazol.

Quant à la sulfapyrinidine ou sulfadiazine d'acquisition récente (1940 Finestone) et qui nous intéresse plus particulièrement ici, sa synthèse en fut envisagée à la suite de l'immense succès du Dagénan qui possède un cycle pyrimidique à un seul atome d'azote et dans lequel l'introduction d'un nouvel atome d'azote a permis de créer le cycle diazine ou cycle pyrimidique,



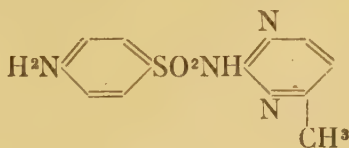
c'est-à-dire un cycle à 6 carbones dont deux sont remplacés par deux atomes d'azote.

Voici la formule développée de la sulfadiazine :



qui est donc une para-aminobenzylsulfamidopyrimidine ou encore une 2 sulfanilamidodiazine.

L'adjonction au quatrième carbone du cycle diazine du groupement méthylé nous permet d'arriver à la sulfaméthylidiazine ou 2632 R. P., dont la formule développée est :



qui est une para-aminobenzylsulfamidométhylpyrimidine ou encore le para-aminobenzènesulfonyl (sulfonyl = amido 2 méthyl 4 pyrimidine).

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

Propriétés physiques.

Nous n'en retiendrons qu'une solubilité sensiblement égale à celle du Dagénan, mais nettement inférieure à celle du Thiazomide.

Toxicité chez l'animal.

Souris. — Les recherches actuelles en France nous permettent de rejoindre l'opinion de Feinstone, William Wolf, Huntington et Crossley, suivant laquelle à doses égales la sulfadiazine est plus toxique que le sulfathiazol pour la souris, ce dernier produit étant d'ailleurs pour celle-ci plus toxique que la sulfapyridine et le sulfanilamide. De fait, la dose léthale 50 % chez la souris après injection sous-cutanée de sel sodique est de 15-20 mgr., soit 0,75 à 1 gr./kgr.

Singe. — Mais ces mêmes auteurs montrent qu'il en est tout autrement quand les mêmes expériences sont faites sur le singe. Et à doses égales ou à concentrations identiques, c'est la sulfadiazine qui se trouve être le moins toxique des sulfamides (sulfapyridine...), attribuant cette toxicité moindre à la proportion moindre du produit acétylé dans le sang.

Rat blanc. — Une étude de Lehr et Antopol chez cet animal montre que la « toxicité aiguë » de cet animal, à la suite d'injection intra-péritonéale des divers sulfamidés, est notablement plus basse pour la sulfadiazine que pour le sulfathiazol, la sulfapyridine ; à signaler qu'au cours de cette étude l'on constate le rôle important joué par l'altération des fonctions rénales comme cause de mort.

Intoxication chronique.

A ce propos, l'intoxication chronique par la sulfadiazine réalisée par N... permet d'observer chez le singe des lésions rénales,

une diminution de l'activité de la moelle osseuse et éventuellement une dégénérescence du foie.

Mais encore plus intéressantes sont les expériences de Lehr et Antopol sur les rats albinos chez lesquels le produit provoque une précipitation dans les tubes urinaires, et en raison du peu de solubilité du produit, il s'ensuit une grave dégénérescence de l'épithélium.

Ces mêmes faits sont acquis aussi par Gors, Cooper et Hagers qui ayant administré à des doses variées la sulfadiazine à des souris et à des rats, constatèrent que sur 70 souris, 5 moururent après ce traitement ; chez le 1/3 des animaux presque tous les tubes collecteurs du rein étaient bloqués par des amas cristallins, et chez 1/5 environ on trouva aussi des cristaux dans les tubes contournés.

Toxicité « *in vitro* ».

Son étude permet de conclure à un effet toxique moindre sur les fibroblastes, les macrophages et les cellules épithéliales vivantes après application locale de divers sulfamidés. Ainsi à concentrations égales, nous pouvons les ranger de la façon suivante par ordre de toxicité décroissante :

sulfamide, sulfathiazol, sulfapyridine et sulfapyrinidine.

Activité « *in vitro* ».

Cette étude doit tenir compte de l'influence inhibitrice de certains milieux de culture (c'est ainsi que dans certains milieux synthétiques de composition connue, l'effet du sulfamide est souvent cent fois ou plus considérable que dans les bouillons ordinaires). Aussi, est-ce pourquoi Finland, Strauss et Peterson, utilisèrent-ils pour cette étude un milieu à infusion de foie qui contient le minimum de substances inhibitrices de l'action des sulfamidés. D'après leurs résultats, l'activité de la sulfadiazine vis-à-vis du pneumocoque est égale à celle des autres sulfamidés (à noter qu'une souche de pneumocoque rendue résistante pour la sulfapyridine et pour le sulfathiazol, se montre également résistante pour la sulfapyrinidine).

Cette action est moindre que celle du sulfathiazol envers le staphylocoque doré, mais plus intense que celle de la sulfapyridine.

Pour le streptocoque, l'activité est aussi marquée que pour les autres sulfamidés.

Si nous nous en rapportons à Finland, Strauss et Peterson, elle est également très marquée vis-à-vis des germes de laboratoire suivant : Friedlander A et B, Flexner, Salmonella suipetifier, bacille de Gartner, bacille paratyphique A et B, bacille d'Aertrycke, et le colibacille. De même que pour le bacille de la dysenterie, le shigella enteridis, le shigella chottenmulleri et le shigella typhimurium.

Une idée de cette activité nous est donnée par la concentration de $1/50.000^e$, suffisante pour obtenir une activité anti-microbienne nette sur le Proteus vulgaris et sur le colibacille. Feld nous fixe encore mieux par l'étude de l'action des divers sulfamidés sur les germes de la gangrène gazeuse : perfringens, vibrion septique, bacillus œdémateus pour lesquels l'action bactériostatique de la sulfamide se place entre $1/1000^e$ et $1/50.000^e$ alors qu'elle descend à $1/20.000^e$ pour la sulfadiazine comme pour la sulfapyridine et le sulfathiazol (ces mêmes résultats Feld les obtient par l'étude *in vitro* des sulfamides sur ces germes).

Action « *in vivo* ».

Dans l'infection pneumococcique de la souris, une dose identique assure une protection de 30 % des animaux, alors que dans les mêmes conditions le dagénan reste inactif.

D'autre part, Finestone, William, Wolf, Huntington et Crossley, nous apprennent qu'ils obtiennent des résultats comparables avec le sulfathiazol comme avec la sulfadiazine dans l'infection streptococcique. Pour celle-ci, réalisée chez la souris par voie intrapéritonéale, l'absorption de 10 mgr. le premier jour et le lendemain permet une survie de 90 % avec la sulfadiazine, alors que la même dose ne confère qu'une protection de 10 % avec la sulfamide.

Cette activité se retrouve vis-à-vis des staphylococcies de la souris où la sulfadiazine a une action égale ou un peu supérieure au sulfathiazol d'après Long qui s'intéressant en même temps aux infections à Clostridium Welchii et septique, effectuées par voie intramusculaire, montra que la diazine se classe au premier rang des sulfamides avec le sulfathiazol. Activité que l'on retrouve également vis-à-vis de l'infection par colibacille chez la souris.

CIRCULATION DANS L'ORGANISME

I. — Chez l'animal.

Une haute concentration sanguine, même après une seule dose buccale, est obtenue avec la sulfadiazine, sulfamidémie supérieure à celle des autres sulfamides dans les mêmes conditions d'expérience. Ainsi, Finestone, William, Wolf, Huntington et Crossley, obtinrent le taux de 21 mgr. de sulfadiazine totale (libre et combinée) après absorption de 0 gr. 25 par kilogramme de poids alors que la sulfapyridine donne un taux sanguin de 13 mgr. seulement. Bien que la rapidité d'absorption varie avec l'espèce animale considérée, il est à noter que le maximum est atteint en une heure environ.

Ces faits sont confirmés par des expériences chez la souris et le chien chez lesquels on note une apparition rapide dans le sang, une concentration maxima atteinte dès la 4^e heure, puis un taux baissant au bout de la 30^e heure ; ces concentrations restant toujours supérieures à celles du dagénan.

Le passage dans les urines est lent, car si 60 % de ce qu'on a administré est éliminé le premier jour, on trouve encore assez de sulfamide pour le doser au 5^e jour. Le pourcentage d'élimination dans l'urine atteint en moyenne 70 % de la quantité ingérée.

Quant à la barrière hémato-encéphalique, elle est assez rapidement franchie, et le taux atteint dans le liquide céphalo-rachidien au bout de six heures, est à peine inférieur à celui du sang.

II. — Chez l'homme.

La sulfapyrimidine ou sulfadiazine, est rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal, bien que pour Long, son absorption soit plus lente que celle des autres sulfamides.

Mais, fait capital, la concentration sanguine obtenue après une dose unique, est supérieure à celle réalisée avec les autres sulfamides. Ce fait, déjà connu des auteurs anglo-saxons a été mis en lumière en France par les travaux, non encore publiés du Dr Durel et de Mlle Alinne, dont voici l'essentiel.

Ces auteurs, faisant ingérer à un adulte sain une dose de 2 gr. de chacun des divers sulfamidés suivants : sulfamide, sulfapyridine, sulfathiazol, sulfathiourée, 2632 R. P., prélevèrent un échantillon du sang toutes les heures jusqu'à détermination du taux maxima, puis un nouvel échantillon à la 24^e heure. Ils purent ainsi dresser le tableau suivant (la sulfamidémie est exprimée en milligrammes pour 100 cc.).

	Nombre de sujets	Taux maximum		total	Taux à la 24 ^e heure	
		temps	libre		libre	total
Sulfamide	3	4 ^e h.	4,1	5,5	0,9	2,4
Sulfapyridine	4	4 ^e h.	4	5,1	1	1,8
Sulfathiazol	7	2 ^e à 4 ^e h.	4,8	5,1	0,4	0,6
Sulfathiourée	3	2 h.	0,56	0,56	0,12	0,15
Sulfaméthylidiazine. .	4	8 h.	5,9	6,7	2,8	4,2

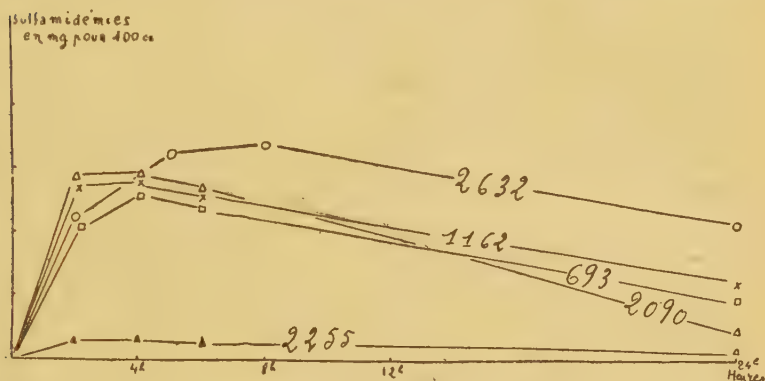
Mais, mieux que ce tableau, les courbes obtenues sont plus subjectives (v. graphique I), et en particulier, celle de la sulfaméthylidiazine ou 2632 R. P. qui est d'emblée élevée dépassant 4 mgr. à la deuxième heure, pour atteindre le taux maximum de 6,7 mgr. à la huitième heure, sulfamidémie la plus élevée que l'on puisse obtenir avec une dose unique de 2 gr. ; puis la courbe demeure en plateau lentement descendant et l'on trouve encore une sulfamidémie très importante (4, 2 mgr.) la vingt-quatrième heure, alors que la dose de 8 grs. par jour pendant deux jours, puis de 6 grs. pendant deux jours, entraîne une sulfamidémie en plateau constant : le matin et le soir, les chiffres varient entre 16 et 20 mgr. les premiers jours et entre 11 mgr. et 15 mgr. les deux jours suivants (produit total).

Et pour un traitement fort de 15 gr. de sulfaméthylidiazine donnés au cours de la journée pendant 4 jours, il y a non seulement suppression du creux de la nuit, mais encore accumulation du produit dans le sang ; la sulfamidémie passant de 23 mgr. le premier jour à 42 mgr. le quatrième jour.

Ces travaux sont confirmés par Pellerat et Mme Holzaffel-Trimat qui étudient les sulfamidémies obtenues chez l'enfant

de 4 à 10 ans (dose unique de 2 gr.). Le 2632 R. P. donne la sulfamidémie la plus forte : 11 mgr. contre 8 mgr. 7 au 2090 qui vient après. De plus, la courbe est identique, s'infléchissant doucement pour rester encore à 4 mgr. 8 à la vingt-quatrième heure.

Ce taux élevé de la sulfaméthylthiazine, taux qui se maintient



GRAPHIQUE I. — Sulfamidémies obtenues par ingestion de 2 gr. de chacun des divers sulfamides les plus couramment utilisés : 2632 ou Sulfaméthylthiazine, 1162 ou Septoplax, 693 ou Dagénan, 2090 ou Thiazomide et 2255 ou Fontamide.

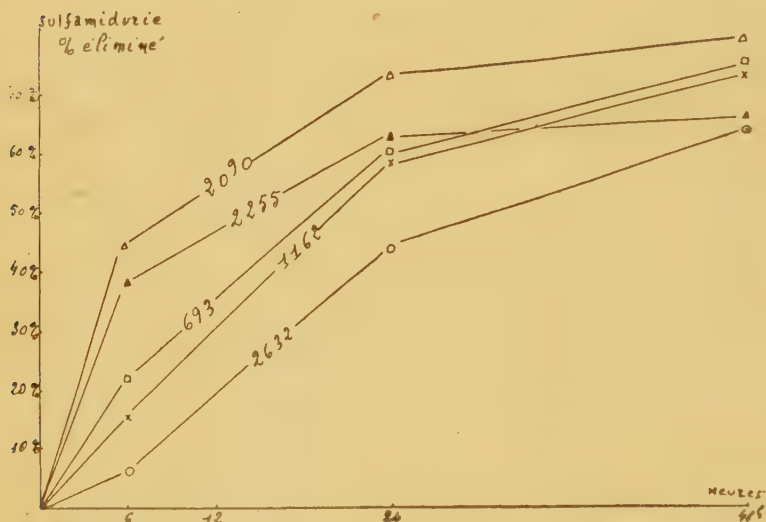
longtemps et même s'élève avec des doses fortes tient à une élimination beaucoup plus lente du 2632 R. P. par rapport aux autres sulfamidés. Le tableau et le graphique II fournis par le Dr Durel et Mlle Alinne, le montre explicitement :

	Doses uniques de 2 gr.		Doses uniques de 5 gr.	
	taux d'élimination de 2632 R.P. en 48 h.			
	libre	total	libre	total
Sulfamide	34,4 %	72,5 %		
Sulfapyridine	31,6	74		
Sulfathiazol	56,8	78	50 %	67,4 %
Sulfathiourée	53	64,6	49,3	62,1
Sulfaméthylthiazine	21,4	63	23	69

Cette lenteur dans l'élimination semble commandée par le taux d'acétylation urinaire très élevé : 65 % pour 54 % à la sulfapyridine, 52 % à la sulfamide, 27 % au sulfathiazol, comme si les produits qui s'acétylent le plus sont ceux qui séjournent le plus longtemps dans l'organisme. Il est à noter que le taux d'acé-

tylation dans l'urine (65 %) est beaucoup plus élevé que dans le sang : 33 % (sang au bout de 24 heures). Ce qui pour le Dr Durel et Mlle Alinne peut s'expliquer de la façon suivante : l'acétyle filtrerait plus vite que le produit libre, ou bien il y aurait acétylation partielle dans le rein.

A partir du sang, la sulfaméthylidiazine diffuse très facilement.



GRAPHIQUE II. — Elimination urinaire étudiée sur 48 heures, après l'ingestion d'une dose unique de 2 gr. de chacun des divers sulfamides les plus couramment utilisés : 2632 ou Sulfaméthylidiazine, 1162 ou Septoplax, 693 ou Dagénan, 2090 ou Thiazomide et 2255 ou Fontamide.

Cette diffusion permet d'obtenir dans les liquides péritonéal et pleural, une concentration voisine du sang (Reinbold, Flipping, Schwartz, Downer). Il en est de même pour la concentration dans le liquide articulaire (V. l'observation communiquée par le Dr Léger).

Quant à la sulfamidorachie, elle atteint un taux très élevé représentant environ 50 à 60 % de la sulfamidémie. Chez un malade du Dr Durel et de Mlle Alinne, ayant ingéré 30 gr. en trois jours, la concentration du liquide céphalo-rachidien est de 17 mgr. de produit total (produit libre : 15 mgr.) pour une sulfamidémie de 30 gr. de produit total (produit libre : 22 mgr.).

Par contre, Martin et Sureau ont obtenu une sulfamidorachie très élevée et égale à la sulfamidémie, chez un enfant de 5 ans ingérant 12 gr. par jour de sulfadiazine, accompagnée d'injection de sulfamide à raison de 6 gr. en sous-cutanée et de 0 gr. 085 en intrarachidien par jour. La sulfamidémie et la sulfapyrodachie obtenues étaient de 64 mgr.

Il est intéressant à noter que cette sulfamidorachie élevée ne peut être obtenue avec le sulfathiazol qui ne passe que dans une faible proportion dans le liquide céphalo-rachidien. Le taux est voisin de 30 % de la sulfamidémie. C'est ainsi qu'un enfant ayant ingéré pendant 8 jours 0 gr. 30 par kilogramme de sulfathiazol présente une sulfamidémie de 6 mgr. et une sulfamidorachie de 6 mgr..

GONOCOQUE

Observation N° 1. — *Urétrite gonococcique.*

(Aimablement communiquée par le Dr PELLERAT).

M. A..., âgé de 54 ans, dans les antécédents duquel on retrouve une blennorrhagie en 1934 et depuis et de temps en temps une goutte le matin, présente depuis le 10 octobre 1943 un écoulement jaune-verdâtre abondant pour lequel il est hospitalisé le 29 octobre 1943. Il est alors porteur d'une urétrite antérieure avec gros écoulement et un prélèvement montre de nombreux gonocoques extra et intra-cellulaires.

Aussitôt un traitement est institué et le malade reçoit chaque jour du 29 octobre au 1^{er} novembre 8 gr. de 2632 R. P. par doses réfractées de un gramme. Le premier jour on pratique d'heure en heure des prélèvements pour surveiller les modifications éventuelles de l'infection.

A la dixième heure du traitement les gonocoques ont disparu des lames. Dans les heures précédentes on a remarqué ce que Guilleret avait déjà observé avec le 2090 ; augmentation de dimensions des germes, disparition des gonocoques intra-cellulaires.

Le 1^{er} novembre, il n'y a plus d'écoulement, le premier verre est clair et présente un gros filament lourd sans gonocoques.

Le traitement a été bien supporté.

Le 5 novembre, après un nitrage au 1/000^e, un prélèvement est négatif.

Le 6 novembre, après un deuxième nitrage, un nouveau prélèvement est négatif. Le malade quitte alors le service apparemment guéri et promet de donner de ses nouvelles.

Les dosages pratiqués ont donné les chiffres suivants exprimés en 2632 et en mgr. %.

Sulfamidémie	Sulfamide libre	Sulfamides totaux
6 h.	8,80	11,10
34 h.	9,95	12
48 h.	11	12,30
72 h.	9,56	11,85

Sulfamidurie	Sulfamide libre	Sulfamides totaux
—	—	—
premières 24 h.	2,08	4,80
24 h. suivantes	3,12	7,40
—	2,48	6,32
—	1,54	3,33
Le 8 ^e jour après début du traitement	traces	

En somme, bonne action du 2632.

Très nombreux conjugués dans l'urine et dans le sang (il y a proportionnellement beaucoup plus de conjugués dans l'urine).

Elimination du médicament lente (trace le 8^e jour).

Plateau sulfamidémique intéressant.

Observation N° 2. — *Uréthrite gonococcique.*

(Aimablement communiquée par le D^r PELLERAT).

M. C..., âgé de 20 ans, présente depuis deux jours un écoulement à l'examen. Le 5 novembre ses urines sont troubles dans le premier verre et claires dans le second. Un prélèvement pratiqué montre du gonocoque intra et extra cellulaire.

On institue pendant trois jours de suite un traitement comportant la dose quotidienne de 8 gr. de 2632 R. P.

Le 8 novembre, le malade présente de la céphalée. Un prélèvement pratiqué est négatif tandis que les urines du premier verre sont louches et contiennent quelques cristaux, par contre celles du second verre sont claires et contiennent des cristaux en abondance.

Le 10 novembre, à l'examen le canal est sec. Les urines dans les deux verres sont claires mais celles du premier verre présentent de légers filaments. On pratique un nitratage au 1/200^e.

Le 13 novembre, un prélèvement est pratiqué montrant du gonocoque intra et extra cellulaire. Le premier verre est trouble, le second clair.

Conclusion : le traitement par le 2632 R. P. se solde ici par un échec.

Observation N° 3. — *Uréthrite gonococcique.*

(Aimablement communiquée par le D^r DUREL).

M. C..., âgé de 19 ans (déjà soigné et guéri en février 1943 d'une blennorragie par le thiazomide par les doses suivantes : 6 gr. pendant deux jours, 4 gr. pendant deux jours, puis 10 gr. pendant quatre jours), présente depuis

quatre jours une uréthrite totale et à l'examen du 23 novembre 1943 les urines des deux verres sont troubles. Le prélèvement montre le gonocoque.

Pendant quatre jours il reçoit la dose quotidienne de 10 gr. de 2632 R. P. et se présente le 30 novembre avec des urines claires dans les deux verres sans gonocoque au prélèvement. Il semble donc apparemment guéri.

Le 7 décembre, après un nitrage, il présente une rechute avec écoulement marqué et urines troubles dans les deux verres : les gonocoques sont abondants.

Le 13 décembre, après institution d'un traitement de 10 gr. quotidiens de Thiazomide et pendant quatre jours consécutifs, le canal est sec, les urines sont claires, seul le premier verre présente deux filaments sans gonocoque.

Le 20 décembre, après nitrage, les urines demeurent claires.

Conclusion. — Ici encore échec du 2632 R. P. ou sulfaméthyl-diazine et guérison par le Thiazomide. De ces faits nous rapprocherons 3 cas d'urétrites récentes traitées par le Dr Durel avec les doses de 6×2 et $4 \text{ g.} \times 2$ de 2632 R. P. qui n'ont donné qu'une guérison tandis que les deux échecs ont été guéris par 10 gr. quotidiens de Thiazomide pendant quatre jours.

Il est à noter que la posologie employée pour la sulfaméthyl-diazine dans ces trois derniers cas est inférieure à celle du Thiazomide.

Observation N° 4. — Rhumatisme gonococcique.

(Aimablement communiquée par le Dr LÉGER).

Mlle D..., âgée de 19 ans, présente fin avril des douleurs et impotence progressive du genou droit. Puis, brusquement le genou devient très douloureux, énorme et la température s'élève à $39^{\circ}7$, obligeant le malade à s'aliter. Par suite d'un concours malheureux de circonstances et de l'insouciance de la malade, le médecin ne vient la voir que le 10 mai et la fait entrer à l'hôpital. On ne relate aucun antécédent tuberculeux ou rhumatismal.

A l'examen du 11 mai, le genou est tuméfié, rouge, chaud, très douloureux à la mobilisation. Les culs-de-sac synoviaux sont tendus. La palpation réveille de vives douleurs. Légère réaction ganglionnaire à l'aîne. Par ailleurs, l'examen est absolument négatif, sauf en ce qui concerne la mise en évidence du pus urétral par le toucher vaginal.

— l'examen bactériologique ne révèle pas de gonocoque dans le pus ;

— la ponction de l'articulation retire un liquide épais contenant de nombreux polynucléaires, mais pas de germe.

Malgré l'impossibilité de découvrir du gonocoque, la nature de cette arthrite ne paraît pas faire de doute.

Le 12 mai au soir, à 18 h. (les doses de 24 h. partent de ce moment), un traitement au 2632 est institué. La température est alors de 38°5.

A la suite des doses suivantes : 12 gr. le premier jour, 11 gr. le deuxième, 10 gr. le troisième et 5 gr. le quatrième, l'évolution est nettement favorable. La température s'abaisse à 37° le 15 et le 18 mai. En même temps, le genou (qui est maintenu quelques jours dans un plâtre) a considérablement diminué et n'est plus très douloureux.

Une nouvelle ponction est pratiquée le 15 mai et ramène un liquide beaucoup plus clair. Il contient quelques polynucléaires et des hématies, il n'y a toujours pas de germe. A cette date, le dosage des sulfamides montre :

dans le sang : 11 mgr. % cc.;

dans le liquide articulaire : 11 mgr. % cc.;

dans les urines : 500 mgr. par litre.

A partir du 17 mai, l'état du genou reste stationnaire et ne contient plus de pus ponctionnable. Les culs-de-sac demeurent empâtés, peu douloureux. Le plâtre est retiré le 25 mai. Mais à côté de cette amélioration il se produit une sorte de complication : la température s'élève aux environs de 38° à partir du 18 mai et s'y maintient très régulièrement jusqu'au 31 mai.

Du 18 au 22 mai, on essaie d'agir avec le Fontamide à la dose de 10 gr. le premier jour et de 6 gr. les jours suivants. Il n'en résulte aucune modification de la courbe thermique.

Le 1^{er} juin, on reprend le traitement par la sulfaméthylidiazine avec les doses de 4 gr. le premier jour, 2 gr. le deuxième jour et 6 gr. le troisième ; la température s'est un peu décelée et se fixe aux environs de 37°5. Localement l'amélioration est légère : le genou devient de moins en moins douloureux, mais demeure encore empâté. Les mouvements ne sont que peu douloureux, mais demeurent très limités.

Enfin, aux derniers renseignements, l'évolution semble plus favorable qu'on ne l'espérait primitivement. La température est à 37°5, le genou est encore gros, mais la mobilisation est déjà possible.

Conclusion. — Le traitement au 2632 a stoppé le processus inflammatoire suraigu, mais il n'a pas empêché le processus torpide de poursuivre son évolution. Il n'est probablement pas possible de savoir si une ligne de conduite différente aurait amené plus ou moins de tendance à la chronicité et à l'ankylose. Peut-être, aurait-il été plus favorable dès le début de l'infection de pratiquer des injections intra-articulaires de sulfamides ?

Observation N° 5. — *Gonococcie féminine.*

Enfin, nous ferons état d'une statistique communiquée par le Dr DUREL se rapportant à l'expérimentation du 2632 R. P. dans la gonococcie féminine.

Sur 29 cas de blennorrhagie féminine il a employé les doses : 6 gr. pour chacun des deux premiers jours et 4 gr. pour les deux autres jours suivants et sur 12 urétrites ou cervicites gonococciques il a obtenu 11 guérisons confirmées par trois à cinq nitratages.

Le seul échec au premier nitratage a été guéri par le thiazomide aux doses de 10 gr. répétées pendant 4 jours (une oligurie).

Les doses suivantes de :

— 8 gr. $\times$ 2 jours et 6 gr. $\times$ 2 jours furent données.

Sur 9 urétrites ou cervicites : 8 guérisons confirmées et 1 échec avant tout nitratage et guéri par le thiazomide aux doses de 10 gr. répétées 4 jours de suite (à noter une oligurie suivie d'anurie pendant 24 h.).

— 12 gr. $\times$ 4 jours, 3 guérisons sans incidents.

— 15 gr. $\times$ 4 jours, 5 cas guéris mais une seule malade a supporté cette posologie, car on note deux céphalées et deux gastralgies dont une accompagnée de température à 39°5.

Conclusions générales. — Elles peuvent être tirées des observations précédentes.

Si l'on peut employer contre le gonocoque, le 2632 sans inconvénients, il n'est pas supérieur au thiazomide et ne permet pas d'espérer de réels succès dans les formes résistantes de la blennorrhagie. A ce propos il est bon de noter que les auteurs de langue anglaise n'ont encore pratiquement pas publié d'échec par sulfamidorésistance. Celle-ci semble en effet un phénomène encore inconnu des pays anglo-saxons.

PNEUMOCOQUE

Observation N° 1. — *Pneumonie.*

(Aimablement communiquée par le Dr SIGWALD).

M. A.... âgé de 78 ans, qui se présente déjà comm une myocardique sénile avec insuffisance mitrale et tachyarythmie, ressent, le 4 décembre 1943, un malaise général, des frissons, tandis que la température s'élève à 39°6. Hospitalisé, l'examen du lendemain montre un sujet pâle, ressentant une fatigue générale. L'auscultation des poumons révèle un foyer pseudolobaire de la base gauche avec matité, respiration soufflante et râles sous-crépitanants en foyer et en avant des sibilances diffuses. La température est à 38°5.

Au cœur, on entend un souffle systolique de la pointe. Le pouls est à 80. Il n'y a pas de gros foie.

Aussitôt on institue un traitement au 2632 R. P. : 6 gr. dans la première journée. Le soir, la température est à 38°4.

Le 5 décembre, l'état général est bon et la température est tombée à 36°8. Les signes physiques sont inchangés ; il existe une expectoration mucopurulente, la diurèse est à 800 cc. On continue les 6 gr. de sulfaméthylidiazine par jour.

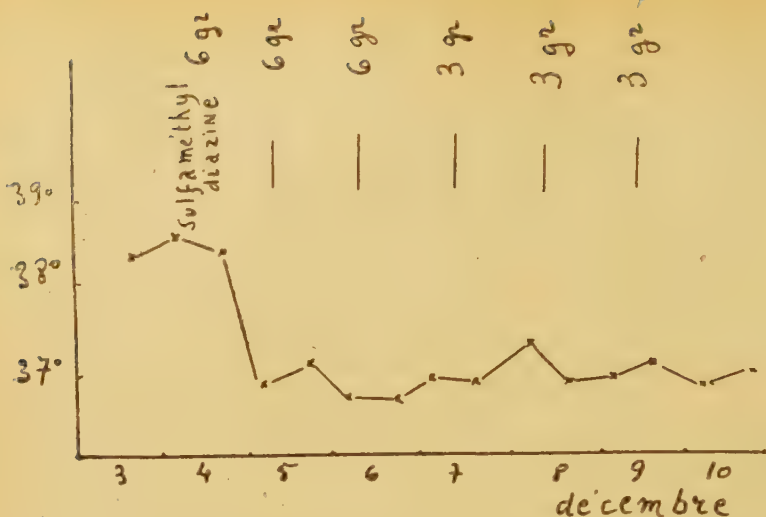
Le 6 décembre, seul, le foyer des sous-crépitanants subsiste localement. La température est normale et la diurèse a un litre. On est toujours à 6 gr. de 2632.

Le 7 décembre, toujours des sous-crépitanants à l'auscultation. La diurèse est à 1 l. 750. On diminue le traitement à 3 gr.

Le 8 décembre, le malade reçoit encore 3 gr.

Le 9 décembre, l'auscultation révèle encore quelques sous-crépitanants, tandis que le malade présente un petit vomissement.

Le 10 décembre, il n'existe plus de signes physiques, mais plus que tout, la courbe de température, ci-contre, est suggestive :



En somme, résultat clinique bon.

Observation N° 2. — *Pneumonie.*

(Aimablement communiquée par le Dr SIGWALD).

Mme L..., âgée de 60 ans, dans les antécédents de laquelle on trouve un abcès du poumon traité médicalement jusqu'en 1934 avec rechute tous les deux ans avec hémoptysie tandis qu'au cœur, on constate une aortite et une insuffisance mitrale, mais il n'y a pas de signe de défaillance cardiaque.

Elle présente le 29 décembre 1943, des frissons, une élévation de la température à 39°5 sans aucun signe physique. On la met au thiazomide : 4 gr.

Le lendemain, au sommet droit, apparaît un souffle pneumonique avec des râles crépitants. L'expectoration ramenée par la toux est banale. La température est à 38°5. La diurèse est normale et l'état général bon. Elle reçoit 8 gr. de 2632.

Le 31 décembre, le souffle s'étend ; il n'a pas de dyspnée, la température est à 37°8. De nouveau 8 gr. de 2632. Les 1^{er} et 2 janvier, la malade reçoit chaque jour 8 gr. de 2632, le souffle subsiste avec des sous-crépitations fins autour du foyer. La diurèse est bonne à 2 litres. La température est entre 37°5 et 38°.

Les 3 et 4 janvier, le souffle diminue, peu de râles. Les doses sont diminuées à 4 gr. par jour.

Le 5 janvier, quelques râles après la toux. La malade est guérie.

En conclusion, bon résultat clinique.

Observation N° 3. — Broncho-pneumonie et delirium tremens.
(Aimablement communiquée par le D^r LÉGER).

M. M..., âgé de 39 ans, ayant déjà présenté en juin 1943 un delirium tremens, présente le 25 mai, à la suite d'un refroidissement au cours de son travail de bûcheron, des frissons et de la céphalée. Le lendemain, il émet quelques crachats rouillés et présente une respiration de plus en plus dyspnéique en même temps qu'un état d'excitation considérable obligeant de l'envoyer au pavillon psychiatrique pour délire aigu.

Le 29 mai, c'est un malade très agité, trémulant présentant, une température de 38°5, de la toux, de la dyspnée, un point de côté droit. Les crachats contiennent une flore abondante et variée. A l'auscultation, on a de gros foyers de râles sous-crépitanants et un souffle à la base gauche. Dans les deux champs existent des signes de bronchite diffuse.

Comme traitement, il est prescrit du sérum glucosé, du pressyl, de l'ouabaine et du thiazomide à la dose de 6 gr. quotidiens pendant trois jours, puis de 5 gr. quotidiens pendant trois autres jours.

Le delirium tremens disparaît, mais le thiazomide n'a aucune action sur l'état du malade. La température s'élève à 40°5 et se maintiendra à ce niveau jusqu'au 13 juin. Un gros et nouveau foyer, apparaît à la base droite ainsi qu'une réaction pleurale bilatérale (liquide séro-fibrineux à prédominance de polynucléaires, mais ne contenant aucun germe). L'anémie est modérée à 3.100.000 globules rouges.

On augmente la dose de thiazomide à partir du 3 juin sans résultat. A partir de cette date, on fait également au malade l'électrargol, de l'oxygène, des abcès de fixation. On arrive ainsi jusqu'au 13 juin. A cette date, on est en présence d'un malade avec deux gros foyers de broncho-pneumonie avec réaction pleurale dont la température est à 40° depuis onze jours.

Un traitement au 2632 est institué à la dose de 10 gr. répétée le lendemain tandis que le jour suivant le malade reçoit 5 gr. Le résultat est extraordinaire.

Le 14 juin, la température s'abaisse à 38°8 le matin et 38°4 le soir. Le malade se sent beaucoup mieux.

Le 15 juin, la température est à 37° et demeure définitivement à ce niveau. L'amélioration de l'état général est considérable. Les signes physiques se modifient lentement. La crise urinaire est moyenne. L'évolution ultérieure se fait favorablement vers la guérison définitive.

En conclusion : la sulfaméthylidiazine à la dose de 10 gr. $\times$ 2 et 5 gr. $\times$ 1 a donné d'excellents résultats dans cette broncho-pneumonie grave bilatérale non améliorée par le thiazomide (donnée longtemps, mais à un taux il est vrai, faible).

Observation N° 5. — Méningite à pneumocoque.

(Aimablement communiquée par le Dr LÉGER.)

M. M..., âgé de 43 ans, qui en janvier-février, souffrait de son oreille droite et présentait un écoulement de quelques jours, se plaignit quelque temps après d'otalgie gauche avec irradiation des douleurs vers la région frontale. Un traitement banal fut institué qui l'améliora considérablement.

Il y a un mois, c'est-à-dire fin mai, cette otalgie gauche avec irradiation dans la tempe recommença. Il n'y avait ni fièvre, ni amaigrissement. Finalement, le malade fut adressé au Professeur Delmas pour céphalée persistante.

L'examen pratiqué le 27 juin 1944 fut négatif du point de vue neurologique avec, en particulier, absence de signes méningés. On remarqua seulement un pouls lent à 43 à la minute. Une ponction lombaire pratiquée montre un liquide purulent à très nombreux polynucléaires en bon état, quelques lymphocytes, de rares cellules endothéliales, pas de germes.

Au point de vue chimique les résultats étaient les suivants : albumine : 3 gr. ; chlorure : 6 gr. 50.

Une heure après la ponction lombaire, on remarquera une raie méningitique nette, de la raideur de la nuque, mais il n'y avait aucun point douloureux mastoïdien ni de stase papillaire.

Il s'agissait donc d'un état méningé de nature encore indéterminée.

Un traitement par le thiazomide fut institué aux doses suivantes : 8 gr. × 2 jours ; 6 gr. × 3 jours ; 5 gr. × 2 jours.

La température demeure irrégulière et comme l'oreille gauche paraissait douteuse (surdité, bourdonnements) tandis que s'exagérait la céphalée, que se ralentissait le pouls, qu'apparaissait des vomissements et des signes méningés, l'intervention fut décidée.

Le 8 juillet, un évidement pétro-mastoïdien gauche fut pratiqué. On trouve en arrière de l'autre un pus abondant. Le sinus était gris, thrombosé, mais on n'y touche pas. Les méninges paraissaient sensiblement normales. Enfin, des ponctions du cerveau ne découvrirent aucune poche purulente.

A partir du 8 juillet, un traitement par le néococyl à la dose de 5 × 2 jours, 4 gr. × 3 jours, 5 gr. × 2 jours, amena une certaine amélioration.

Cependant le malade demeure aussi prostré tandis que la céphalée reprenait très vite et la température s'élevait à partir du 13 juillet oscillant entre 37°5 et 38°5. Le pouls resta lent tout en suivant la température.

Le 15 juillet, la formule sanguine donna :

Globules rouges.....	4.051.000
Globules blancs.....	6.820
Polynucléaires.....	74
Monocytes.....	8
Lymphocytes.....	18

Brusquement, le 18 juillet, la céphalée devint intense accompagnée de rachialgie, de vomissements bilieux, de subictère et de signes méningés nets avec une température à 39°2. La ponction lombaire pratiquée montra en dehors d'une tension à 80 cm. au manomètre de Claude.

Un liquide très louche avec un nombre incomptable d'éléments dont 99 % de polynucléaires et 1 % de lymphocytes. Le germe en cause était représenté par de nombreux pneumocoques. L'albumine était à 3 gr., le chlorure à 6 gr.50 et le glucose à 0 gr. 40.

Les urines contenaient un peu d'albumine (0,02) et quelques hématies.

Le jour même, on pratiqua une retouche de l'évidement pétro-mastoïdien et on dénuda le sinus. Les méninges étaient tendues animées de battements. Plusieurs ponctions du cerveau restèrent blanches.

Puis, on établit alors une thérapeutique sulfamidée avec pour base la sulfaméthyl diazine ou 2632 R. P. Ce même jour il ne reçut que 3 gr. de fontamide en intraveineux, mais dès le lendemain 3 gr. de 2632 R. P. en intramusculaire, puis 9 gr. le 20 juillet (+ 2 gr. de fontamide), 9 gr. le 21 juillet (+ 2 gr. de fontamide).

L'amélioration fut très rapide. La température revint à 37° dès le troisième jour, la céphalée disparut et le pouls moins lent reprit un rythme normal. Une ponction lombaire pratiquée le 21 juillet, retira un liquide simplement trouble ne contenant plus de germe.

Le 22 juillet, le malade reçut 7 gr. de 2632 toujours en injections (+ 4 gr. de fontamide), le 23 juillet 8 gr. de 2632 (+ 3 gr. de fontamide) qui fut à partir de ce jour administré non plus en intraveineux, mais *per os*. Mais alors se produisit un petit incident : une hématurie moyenne qui fut sans lendemain, mais qui fit baisser les doses de 2632 administrées les jours suivants :

3 gr. de 2632 le 24 juillet (+ 4 gr. de fontamide);

2 gr. de 2632 le 25 juillet (+ 4 gr. de fontamide);

2 gr. de 2632 le 26 juillet (+ 4 gr. de fontamide).

Une ponction lombaire montre alors un liquide clair sans germe. Le malade allant beaucoup mieux, on arrêta le 2632, tandis qu'il recevait du 27 juillet au 30 juillet, 4 gr. de fontamide $\times$ 4 jours.

Le 30 juillet, le malade était considéré comme guéri. Par la suite il fut suivi encore quelque temps, mais il ne présenta aucune rechute.

Examen complémentaire pratiqué :

Ponction lombaire du 21 juillet : liquide moins louche avec 435 éléments par centimètre cube et aucun germe.

L'albumine était à 1 gr. 60, le chlorure à 6 gr. 80 et le glucose à 0 gr. 43.

Le dosage des sulfamides pratiqué le même jour donna dans le L. C. R. 3 mgr. %, dans le sang 40 %, dans les urines 105 mgr. %.

La ponction lombaire du 26 juillet retire un liquide clair avec 134 éléments lymphocytaires et aucun germé.

L'albumine était à 1 gr. 05, le chlorure à 7 gr. le glucose à 0 gr. 46.

A cette date, il y avait 1 mgr. 5 % du sulfamide dans L. C. R.

La formule sanguine du 25 juillet donna 6.800 globules blancs avec une légère élévation du taux des lymphomonocytes :

polynucléaires 62 ; monocytes 18 ; lympho 26.

En résumé :

Dans les mois qui suivirent, une infection auriculaire se déclara tout d'abord, une céphalée avec réaction méningée aseptique. Les antécédents auriculaires incitèrent à pratiquer un évidement pétro-mastoïdien qui permit d'évacuer un pus abondant. Après une courte amélioration, se déclencha un brusque syndrome méningé avec pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien.

C'est alors qu'une retouche de l'évidement et une thérapeutique sulfamidée à base de 2632 jugula la méningite et amena la guérison.

Il s'agit donc dans ce cas d'un très beau succès à l'actif de la collaboration médico-chirurgicale tout en faveur du 2632.

En conclusion générale, nous ne pouvons que souligner les résultats extrêmement favorables de la médication par la sulfaméthylidiazine. En cela, nous ne faisons que rejoindre l'opinion de MM. Michon, Rousseau et Verain qui rapportèrent l'observation d'une femme de 43 ans, qui fut traitée sans succès par le Thiazol et le 1162F pour méningite prolongée à pneumocoque et bien que du 24 novembre au 14 janvier, lui furent administrés 387 gr. de sulfamide et malgré l'adjonction d'autovaccin : le syndrome méningé ne céda pas, la fièvre se maintint au-dessus de 36° et le liquide cultivait. Alors que l'intolérance et la cyanose empêchèrent l'emploi de dose de 12 gr., l'utilisation du 2632 ou sulfaméthylidiazine aux doses quotidiennes de 20 gr., 40 gr., et par la suite de 50 gr. sans incident pénible et avec une tolérance parfaite permit d'amener la disparition du syndrome méningé en un mois, soit du 15 janvier au 26 février après quatre séries de traitement, celui-ci comportant une dose totale de 148 gr. de 2632. Le 25 février, le liquide ne cultivait plus.

Même opinion favorable de Martin, Boucart, Sureau et Babouot qui utilisèrent chez une fillette de 5 ans 1 gr. de 2632 par kilogramme de poids pour combattre avec succès une méningite à pneumocoques.

Même opinion de Gennes après la guérison d'une méningite à pneumocoque rebelle au Dagénan, pour laquelle il prescrit en quatre semaines 210 gr. de 2632 R. P., puis à l'occasion d'une

rechute des doses de 28 gr. par jour, pour arriver à un total de 544 gr.

Ainsi l'emploi de la sulfaméthylidiazine dans les infections à pneumocoques doit être toujours envisagé à l'égal de toute autre médication sulfamidée.

STREPTOCOQUE

Observation N° 1. — *Septicémie à streptocoques.*

(Recueillie dans le Service du Dr J. DECOURT).

Mme O..., 24 ans, était alitée depuis trois semaines quand elle fut hospitalisée le 10 septembre ; pourtant, depuis trois mois elle se plaignait d'une fatigue généralisée lui rendant son travail pénible. Le début fut brusque, avec céphalées, vomissements faciles et vertiges, tandis que la température grimpait à 41°. Celle-ci devait, par la suite, continuer irrégulière procédant par poussées atteignant 39°, 40°, mais sans s'accompagner de frissons.

Trois jours plus tard apparurent des arthralgies fugaces, mobiles, prédominantes à l'épaule droite, qui resta prise près de trois semaines, aux chevilles, aux poignets et aux genoux. Leur apparition fut accompagnée d'une éruption fugace qui dura trois jours et qui présenta les mêmes caractères que celle que nous constatons actuellement. Cette dernière éruption apparut dans la nuit du 10 septembre, accompagnée d'une poussée fébrile à 40° sans frissons, est très polymorphe ; elle est caractérisée avant tout par des éléments morbilliformes, mais certains sont purpuriques, quelques-uns même affectent l'aspect des taches rosées ; enfin l'examen du liquide contenu dans deux éléments vésiculeux montra des cocci Gram positif cultivant en chaînettes. L'éruption intéresse tout le corps d'une façon sensiblement égale, mais respecte la face.

Quant aux arthralgies, elles intéressent actuellement le genou droit qui est augmenté de volume, chaud et douloureux, mais il n'existe pas de choc rotulien ; l'épaule droite est bloquée par la douleur qui diffuse dans le bras. A noter une atrophie nette du deltoïde droit. La mobilisation révèle une légère douleur au niveau du conde et du poignet droit.

Outre la fièvre irrégulière, la malade présente des accès de sudation très importants. La tension est bonne à 11-7, le pouls un peu accéléré. Il n'y a pas de signes nerveux, ni méningés. L'appareil digestif fonctionne normalement ; du côté du foie et de la rate, rien n'est à signaler.

La leucocytose n'est pas énorme à 16.000 avec 82 % de polynucléaires neutrophiles. Elle s'accompagne d'une anémie légère à 3.650.000.

Deux hémocultures pratiquées le 10 et le 12 septembre sont négatives.

Mise au Septoplix à raison de 10 gr. par jour, la dose est abaissée à 6 gr. le 13 septembre, en raison de l'accentuation très nette de la pâleur de la malade tandis qu'au cœur on entend un léger souffle systolique, de la pointe, sans propagation. D'ailleurs, la température s'est nettement abaissée et l'éruption tend à pâlir et à décroître. La formule sanguine reste bonne avec 3.580.000, une leucocytose à 10.800 dont 67 % de polynucléaires.

Mais le 16 septembre, au cours de la nuit, la température monte soudainement à 39°6 sans frissons, la malade est très fatiguée, très pâle, cyanosée, couverte de sueur et constipée.

Une hémoculture donne, après repiquage sur bouillon T, des cocci Gram positif groupées en chaînettes. La formule sanguine montre une poussée leucocytaire à 36.200 avec 91 % de polynucléaires neutrophiles et une anémie à 3.910.000.

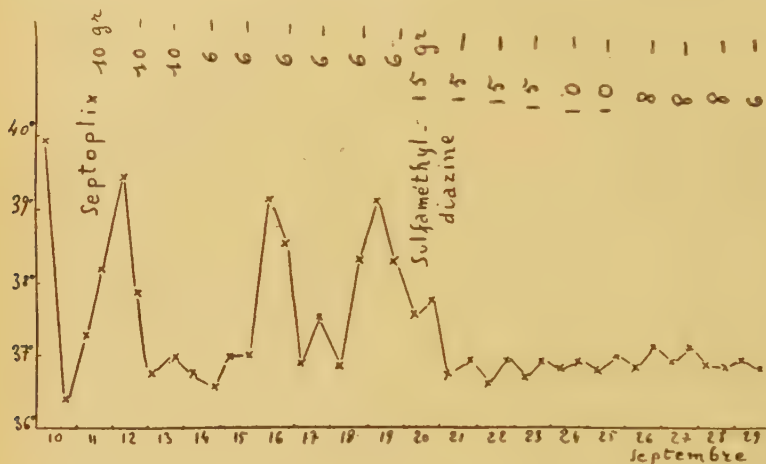
Pourtant l'éruption a presque complètement disparu. Et le traitement par 6 gr. de Septoplix par jour est maintenu. Malheureusement, l'anémie s'accroît et le 18 septembre le nombre des globules rouges est à 2.770.000 (globules blancs 19.200 dont 92 % de polynucléaires neutrophiles). Aussi, comme le lendemain la malade présente un nouvel accès fébrile, on abandonne le 693 pour instituer un traitement de 15 gr. de 2632 R. P. par jour qui débute le 20 septembre. Les résultats ne se font pas attendre et dès le lendemain, la température revient à la normale pour ne plus en bouger, tandis que les arthralgies s'atténuent. Ce qui permet, le 24 septembre, de diminuer la dose à 10 gr., puis à 8 gr., le 26 septembre. Enfin, pour terminer le traitement, la malade reçoit 6 gr. le 29 septembre et 4 gr. par jour les deux jours suivants.

Parallèlement, l'état général s'améliore rapidement; le nombre des globules rouges, après être descendu le 22 septembre à 2.280.000 (hémoglobine 70 %, globules blancs 13.800), remonte à 2.700.000 le 23 septembre (hémoglobine 70 %, globules blancs 4.800), à 3.310.000 le 28 septembre (hémoglobine 85 %, globules blancs 5.400) et à 4.480.000 le 3 octobre (hémoglobine 80 %, globules blancs 7.000).

Et la malade sort le 9 octobre, apparemment guérie, pour nous revenir le 20 octobre en plein accès fébrile à 40° avec frissons multiples, sueurs, dyspnée, palpitations, souffrant d'arthralgies multiples qui intéressent les fibro-tarsiennes, la scapulo-humérale droite à nouveau bloquée par la douleur qui ne permet qu'une abduction de 40°, tandis que la palpation de l'épiphyse humérale droite révèle une sensibilité anormale, et le coude droit. Le genou gauche est un peu globuleux, présentant le choc rotulien, mais non douloureux. Elle présente, en outre, une courte éruption pendant deux jours.

La tension est à 9 1/2-5 1/2 et au cœur on entend de nouveau un souffle systolique mésocardiaque irradiant dans l'aisselle, diminuant d'intensité dans l'auscultation en position assise. Il existe aussi un éclat du deuxième bruit à la base.

De nouveau le traitement par le 2632 R. P. à la dose de 15 gr. *pro die* agit radicalement : la température revient à la normale le lendemain et y reste, les arthralgies disparaissent. La tension artérielle remonte à 12.7. Le souffle diminue d'intensité, ce qui permet de diminuer les doses progressivement à partir du 31 octobre pour arrêter la médication le 9 novembre, et d'autoriser la malade à sortir le 10 novembre en bonne santé apparente, tous les symptômes tant articulaires que cardiaques ayant disparu.



La courbe de température, mieux que tout commentaire, permet de comprendre tout l'intérêt de cette remarquable guérison par le 2632 R. P., guérison pour laquelle le Septoplax avait été absolument inefficace.

Observation N° 2. — *Maladie d'Osler.*
 (Recueillie dans le Service du Dr J. DECOURT.)

M. D..., âgé de 53 ans, entre à l'hôpital à la mi-octobre porteur d'une insuffisance aortique découverte à l'âge de 30 ans et présente depuis cinq semaines une fièvre irrégulière plus marquée le soir, atteignant parfois 39° pour ne pas dépasser le lendemain 37°5 donnant à la courbe un aspect vaguement ondulant.

En dehors des signes d'insuffisance aortique, cette fièvre représente l'unique symptôme de la maladie chez un malade pâle et fatigué. La numération montre alors une anémie à 2.400.000, 9.400 leucocytes dont 58 % de polynucléaires.

Mais l'hémoculture se révèle rapidement et trois fois de suite positive au cours des mois d'octobre et de novembre.

Au début de novembre, le malade reçoit trois jours de suite 10 gr. de thiazomide ; il se plaint alors de douleurs dans le bout des doigts, l'examen de ceux-ci est négatif et rien ne rappelle un faux panaris d'Osler. pourtant au dos des mains on constate une petite éruption, tandis que la fièvre monte à 40° et que le malade présente une conjonctivite bilatérale. Après un arrêt du traitement par le sulfathiazol de 24 h., on reprend celui-ci, mais apparaissent des myalgies et des arthralgies très vives. La formule sanguine montre 3 % d'éosinophiles. Aussi arrête-t-on le thiazomide et la fièvre tombe. Il est à noter que le malade avait déjà reçu chez lui du thiazomide, ce qui expliquerait l'intolérance immédiate à ce médicament.

Le 10 novembre, on essaie la sulfaméthylidiazine à la dose de 15 gr. *pro die*, dose qui est bien supportée, sans troubles digestifs, ni troubles urinaires. La température se maintient à 37°, puis entre 37° et 38° à partir du 17 novembre tandis que le malade se plaint de pesanteur gastrique. Le traitement est alors arrêté et la température décrit de larges oscillations entre 39°5 et 37°. Peu de temps après, un hoquet incoercible empire la situation du malade, le foie est gros, la rate percutable et la région épigastrique douloureuse. Ce hoquet dure neuf jours pour s'arrêter le 1^{er} décembre. Aussitôt, le malade est remis à la sulfaméthylidiazine qui n'empêche pas le lendemain une poussée fébrile accompagnée de frissons, d'un tremblement généralisé avec sensation de froid pendant deux heures. Le traitement arrêté, nouveaux crochets à 40°. Le 8 décembre, reprise du traitement à la dose de 10 grammes par jour, un mieux semble se produire, mais le 15 décembre la température monte à 38° et des signes d'intolérance apparaissent : nausées, abondantes expectorations la nuit. Nouvel arrêt du traitement. Et le 16 janvier, un hoquet incoercible reprend chez un malade extrêmement fatigué et cachectique. Il sera quasi constant jusqu'au 26 janvier, peu influencé par les diverses médications : atropine, morphine, scopolamine. L'anémie est toujours aux environs de 3.240.000. Le 5 février apparaît un œdème malléolaire blanc, mou, prenant le godet ; il n'y a pas de signes de défaillance cardiaque, pas d'albumine dans les urines. Le malade avait été remis le 1^{er} février à la sulfaméthylidiazine qui n'empêcha pas la température d'osciller autour de 37° de 1 à 2 degrés. Aussi, le 19 février, le traitement est interrompu.

Le hoquet réapparaît pendant deux jours pour cesser le 24 février. Le 6 mars, le malade mourait dans un état de cachexie avancé sans épisode brutal.

Conclusion. — Echec total de la sulfaméthylidiazine, ce qui ne nous étonne pas si nous nous en référons aux observations cliniques rapportées, telles que celle de Cattani qui traita cependant pendant des mois une maladie d'Osler sans observer d'accidents.

Et pourtant, un auteur anglo-saxon, Dick, rapporte la guérison d'un cas d'endocardite subaiguë (*J. A. A. M.*, 5 septembre 1942). Il s'agit d'un homme de 30 ans qui présentait une endocardite subaiguë à la suite d'une blessure accidentelle de la main; le traumatisme a eu lieu un mois avant le début de l'affection cardiaque qui se manifesta par des frissons, douleurs interscapulaires, œdème des malléoles, souffle mitral, élargissement de l'ombre cardiaque aux rayons X. L'hémoculture montra en moyenne 51 colonies de streptocoques viridans par plaques et, deux jours plus tard, une nouvelle hémoculture montra 41 colonies par plaque. Ce jour-là, le malade reçut 40 gr. de sulfadiazine sodique dissous dans 50 cc. d'eau par voie veineuse. Deux heures après il se plaignait de douleurs abdominales et vomit, puis fit une grave hématurie avec oligurie très marquée (215 cc. d'urine en 24 h. puis 15 cc.), mais par la suite, la diurèse se rétablit rapidement. Trois jours après l'injection, l'hémoculture était négative et le resta. La température tomba à la normale, puis présenta une ascension passagère et finalement revint définitivement à la normale. Quatre semaines après l'injection de sulfadiazine, le malade était guéri, mais il garda un léger souffle diastolique aortique.

Mais pour appuyer nos conclusions montrant l'intérêt de la sulfaméthylidiazine dans les infections à streptocoques, l'observation publiée par Mouquin, Macrez et Alison, est plus intéressante.

Il s'agissait d'une ancienne rhumatisante atteinte de cardiopathie mitrale chez laquelle s'était installée, à l'occasion d'un avortement, une septicémie à streptocoques viridans avec déterminations pleurales et cutanées. L'hémoculture contrôlée à 9 reprises resta positive pendant près de trois mois. Le traitement par le 2090 R. P. (thiazomide) s'avérant insuffisant, il fallut recourir au 2632 R. P. (sulfaméthylidiazine) et après l'absorption de 300 gr. du premier et de 410 gr. du second, la septicémie céda enfin. Mais soudain éclata une agranulocytose totale (disparition complète des polyménocytes) dans le sang, raréfaction considérable des myélocytes dans la moelle sternale, remarquable par sa pureté et par sa réparation rapide obtenue en cinq jours. Après quatre mois, la septicémie se concluait par la guérison sans que la cardiopathie se fut modifiée.

C'est dire l'intérêt de l'emploi de la sulfaméthylidiazine dans les infections à streptocoques et en particulier les septicémies.

STAPHYLOCOQUE

Observation N° 1. — *Erysipèle staphylococcique de la face.*

(Aimablement communiquée par le Dr PELLERAT).

Le nourrisson C..., âgé de onze mois, est hospitalisé le 7 septembre pour impétigo bulleux étendu à tout le visage avec lésion érysipéloïde « en papillon » de chaque côté du nez. La température est à 39°.

L'enfant est bien constitué ; quant à la lésion cutanée elle fait penser à un érysipèle bulleux mais il n'y a pas de bourrelet et il existe des lésions bulleuses à distance (sur les mains, le menton, le cuir chevelu).

Un traitement local par la pommade à l'oxyde jaune et un traitement général par le fontamide aux doses de 6 gr. $\times$ 3 jours, n'amènent aucune rémission de la température obligeant à continuer le fontamide aux doses de 6 gr. $\times$ 1 jour, puis de 5 gr. $\times$ 4 jours ; on y ajoute du solucamphre et du percotène. La température alors descend à l'apex à 38° et s'y maintient tandis que les lésions bulleuses rétrocedent mais un érythème médico-facial persiste. Ainsi on arrive au 18 septembre. A cette date, la température est toujours à 38° et, surtout localement, l'état s'aggrave et on est en présence d'une lésion érysipéatoïde médico-faciale sans bourrelet et au niveau de la base du nez, des paupières et des sourcils, s'est développée une énorme bulle qui accompagne un œdème de la face, important et dur. L'examen bactériologique du contenu louche de la bulle met en évidence, à l'état pur, du staphylocoque doré.

Le traitement est alors modifié et le jeune malade reçoit *per os* du 2632 et localement des pansements quotidiens au solufontamide. Les doses sont de 3 gr. $\times$ 4 jours et 2 gr. $\times$ 1 jour. En quarante-huit heures, l'état local s'est amélioré : la bulle s'est flétrie, l'œdème et la plaque érysipélateuse ont rétrocedé.

En cinq jours, la guérison est pratiquement obtenue, la température toutefois reste à 38° entretenue par des abcès de la cuisse secondaires à des injections de solucamphre.

La tolérance au 2632 a été bonne ; pourtant on nota une diminution franche de la diurèse avec disparition de l'appétit mais l'arrêt du traitement associé au sérum artificiel (40 cc. pendant deux jours) fit rapidement rétro-

céder les troubles rénaux. Le 29 octobre, l'enfant est guéri de son affection staphylococcique mais présente un coryza et une angine à fausse membrane de nature diphtérique.

En conclusion : dans cette observation, action favorable du 2632 R. P.

De cette conclusion, nous rapprocherons celle de Liège et Le Loch qui ont rapporté l'observation d'une septicémie à staphylocoque avec méningite chez un garçon de 17 ans. Elle débuta par un syndrome cervico-sciatique, une température élevée tandis que du staphylocoque doré était retrouvé dans le sang et le L. C.-R.

Malgré une concentration de 11 mgr. % dans le liquide céphalo-rachidien de thiazomide, dont le malade reçut 40 gr. en quatre jours, il n'y eu aucune amélioration. L'association du 2632 R. P. et du 1162 F. à hautes doses coïncida avec la disparition des signes méningés et l'amélioration de l'état général, mais n'empêcha pas l'apparition d'une arthrite de la hanche. Or, la mortalité de 70 % des méningites à staphylocoques témoigne de l'action favorable de cette sulfamidothérapie.

BACILLE PYOCYANIQUE

Observation N° 1. — *Méningite à bacille pyocyanique.*

(Aimablement communiquée par le Dr J. DECOURT et rapportée récemment à la Société médicale des Hôpitaux, par J. DECOURT, SOUILLART et R. CHATEAU).

Etant donné le réel intérêt de cette observation, elle sera rapportée *in extenso*.

Les méningites à bacille pyocyanique sont rares. Personnellement, les auteurs n'en avaient jamais observé d'exemple jusqu'à ce cas. Ils n'ont pu en relever qu'une quinzaine d'observations dans la littérature médicale dont seulement deux cas français (Abadie et Laroche; Chauffard et Guy-Laroche). Cette rareté des méningites tient elle-même au peu de fréquence des infections générales à pyocyanique, car en revanche, une fois passé dans la circulation sanguine le germe semble avoir une certaine affinité pour les espaces arachnoïdiens. Dans quelques cas, l'inoculation du germe dans les méninges semble avoir pu se faire directement : après sérothérapie intra-rachidienne pour tétanos dans le cas de Chauffard et Guy-Laroche, à la suite d'une rachianesthésie dans celui de H. Schneider, après laminectomie pour traumatisme vertébral dans celui de Palazzo et Ottolenghi.

L'histoire de ce malade est, à vrai dire, complexe. M. P..., 58 ans, a été opéré le 16 août 1944 sous-anesthésie rachidienne pour un volvulus du côlon pelvien, l'anse a été extériorisée, puis sectionnée le 25 août. Après la première intervention la température s'est élevée entre 38° et 39°5, malgré l'administration de thiazomide. Après ouverture de l'anse et reprise du thiazomide, elle s'est abaissée pour refaire un nouveau cycle entre 39° et 40° après suppression du sulfamidé, mal toléré. Le 6 septembre apparaît une hématurie, sans pus ni microbe dans l'urine.

A noter que le malade avait fait, dix ans plus tôt, une colique néphrétique droite. Au moment de l'hématurie, on est surpris de trouver le malade obnubilé, hypoacousique et légèrement dysarthrique.

Le lendemain, 7 septembre, il est subcomateux, répondant à peine aux questions. On constate un syndrome méningé net avec raideur accentuée, incontinence sphinctérienne. La ponction lombaire retire un liquide très

louche, incolore, contenant 4.000 éléments par millimètre cube dont 80 % de polynucléaires peu altérés. L'examen direct ne révèle pas de germes visibles, mais la culture fournit du pyocyanique à l'état de pureté. On pense d'abord à une souillure accidentelle du milieu de culture mais, malgré les plus grandes précautions d'asepsie, le même pyocyanique devait être retrouvé lors de deux ponctions lombaires ultérieures.

Ce malade fut d'abord traité par le thiazomide à la dose de 7 gr. pendant trois jours puis, celui-ci étant mal toléré, on lui substitua dès le 10 septembre la sulfaméthylidiazine ou 2632 R. P. à la dose de 10 gr. par jour. Ce médicament fut remarquablement bien supporté. Très rapidement, la température tomba à 37° et s'y maintint pendant une semaine, en même temps que le syndrome méningé s'amendait.

Le 15 septembre, le liquide céphalo-rachidien se montrait limpide, ne contenant plus que 111 éléments par millimètre cube dont 92 % de lymphocytes. La culture devait pourtant fournir encore de rares colonies de pyocyanique.

Le 18 septembre, on supprime la méthylidiazine. Dès le lendemain, la température remonte à 39°, atteint même 40° le 20 septembre. La ponction lombaire montre à nouveau un liquide louche, contenant 2.120 éléments cellulaires par millimètre cube dont 70 % de polynucléaires et à l'examen direct révèle de nombreux germes polymorphes, des bacilles pour la plupart Gram — quelques-uns Gram positif — et des cocci type pneumo-entérocoque. La culture très riche est complètement envahie par le pyocyanique. En anaérobiose, rien ne pousse.

On note en même temps une pyurie légère avec du streptocoque dans l'urine à l'examen direct et à la culture.

On redonne de la sulfaméthylidiazine à la dose de 10 gr. par jour. Sa suppression pendant 24 heures provoque une réascension de la température. Cependant l'état du liquide céphalo-rachidien s'améliore progressivement et les cultures restent dès lors négatives. Les signes cliniques s'estompent rapidement.

À deux reprises cependant la suppression de la sulfaméthylidiazine devait encore être suivie d'une reprise thermique avec ascension légère du nombre des lymphocytes du liquide céphalo-rachidien. Une dernière cure de 44 gr. entre le 15 et le 19 octobre fut suivie de la guérison complète et définitive.

La courbe de température et le tableau ci-après résumant les examens du L. C.-R. montrent mieux que toute description l'allure générale de la maladie.

On voit, en somme, qu'une infection générale a précédé la méningite, mais il n'est pas certain que le pyocyanique en ait été responsable. Il n'a malheureusement pas été fait d'hémoculture. On peut se demander si l'infection méningée n'a pas été réalisée accidentellement lors de la rachi-anesthésie. On doit noter

Dates	7 septembre	14 septembre	20 septembre	25 septembre	28 septembre	3 octobre	10 octobre	14 octobre
Aspect	très louche incolore	clair incolore	louche incolore	eau de roche	eau de roche	légèrement louche incolore	eau de roche	eau de roche
Cytologie	4.000	111	2.120	89	65	78	3,2	25
Lympho. p. 100	20	92	30	100	100	100	100	100
Poly p. 100	80	8	70	0	0	0	0	0
Albumine	2.50	1.60	1.50	0,30	0,30	0,40	0,40	0,40
Chlorures	6	6,80	6,50	6,40	6,60	7,70	7,30	7
Glucose	0,53	0,54	0,49	0,78	0,60	0,55	0,62	0,60
Bactériologie Ex. direct	0	0	Flora nombreuse Bac. Gram -, rares Bac. Gram +, Formes pneumo- entérocoques	0	0	0	0	0
Cultures	Pyocyanique	Rares cultures de pyocyanique	Culture très riche complètement envahie par le pyocyanique	0	0	0	0	0

cependant qu'aucun incident n'a été observé avec d'autres ampoules de même provenance. On peut remarquer d'autre part que trois semaines se sont écoulées entre la rachianesthésie et le début clinique de la méningite. Un délai aussi long semble peu favorable à l'hypothèse de l'inoculation accidentelle. Pourtant, dans le cas de Chauffart et Guy Laroche, où cette pathogénie est admise par les auteurs, douze jours séparèrent la dernière injection intra-rachidienne de sérum antitétanique du début apparent de la méningite.

Quelle que soit la porte d'entrée du germe, celui-ci a paru seul responsable de la méningite à son stade initial. Ce n'est que lors de la troisième ponction lombaire après treize jours d'évolution, que des microbes variés ont été trouvés dans ce liquide à côté de lui. Ceux-ci, dont l'origine intestinale est probable, semblent avoir été le résultat d'une infection secondaire par voie sanguine.

Un autre intérêt s'attache à cette observation. C'est l'emploi que nous avons fait de la sulfaméthylidiazine dans le traitement de la méningite. Si déjà, dans le cas cité de Chauffard et Guy Laroche, la guérison fut obtenue après un simple traitement à l'urotropine, il faut reconnaître que la méningite y était restée assez bénigne, à peine pyogène.

La mort est de règle dans les infections méningées à pyocyanique. Il semble au moins dans notre cas que la guérison doive être imputée à la sulfamidothérapie. Alors que le thiazomide était mal toléré, provoquant un malaise général angoissant un état vertigineux, des nausées, la sulfaméthylidiazine fut, au contraire, remarquablement supportée.

Le malade en reçut une dose totale de 202 gr. qui s'est ajoutée aux 74 gr. de thiazomide antérieurement administrés. La diurèse ne s'est jamais abaissée au-dessous de 700 cc. par 24 heures.

Une particularité mérite d'être soulignée. Comme on peut le voir sur le tableau ci-contre, l'infection méningée malgré l'importance de la réaction cellulaire et de l'hyperalbuminose, n'a pas entraîné d'abaissement très notable des chlorures ni du glucose dans le L. C.-R. contrairement à ce qu'on observe d'ordinaire dans les autres méningites septiques à germes pyogènes.

MÉNINGOCOQUE

Observation N° 1. — *Méningite à méningocoques.*

(Recueillie dans le Service du Dr J. DECOURT).

Dans l'après-midi du 5 janvier, Mlle J..., âgée de 27 ans, est prise brutalement en pleine santé d'une céphalée accentuée, gravative, accompagnée de frissons intenses et prolongées. Le soir même, la température était montée à 39°. Mais ce n'est que le 7 janvier au soir qu'elle entre à l'hôpital, subconsciente et très agitée, gémissant doucement et se plaignant de la tête à laquelle elle porte souvent la main.

Au matin du 8 janvier, la malade est plus lucide, son attitude est peu évocatrice, la rachialgie est peu marquée, par contre, la contracture est manifeste, la nuque est raide, la manœuvre de Kering douloureuse et limitée. L'hyperesthésie est très accentuée rendant la recherche du réflexe médio-plantaire impossible. Les réflexes sont vifs. L'état général est assez bon. La température est à 38°, le pouls à 90 et parfois instable. Il n'y a pas d'herpès, mais on relève sur la main droite une petite tache purpurique de un centimètre de diamètre et quelques autres, moins importantes, sur l'ensemble du corps. Il n'y a pas de diarrhée, la langue est sale, la diurèse est bonne à 1.500 cc. par 24 h.

La ponction lombaire montre un liquide purulent à réaction cellulaire très abondante faite de nombreux polynucléaires assez bien conservés et de quelque mononucléaires. Le germe en cause est un cocci Gram négatif diplocoques, en grains de café, certains sont intra-cellulaires.

Le jour même, la malade reçoit comme traitement 15 gr. de 2632 R. P. (soit 30 comprimés). Le lendemain, l'état est stationnaire, on retrouve les mêmes signes méningés et le liquide céphalo-rachidien est toujours purulent. Le même traitement est continué. Le 10 janvier, une amélioration considérable se dessine, surtout au point de vue général. La température reste à 38°. La nuque est toujours raide et l'hyperesthésie très marquée. La formule sanguine montre une hyperleucocytose peu marquée à 12.000 avec 72 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % de basophiles, 6 % d'éosinophiles, 13 % de lymphocytes, 9 % de monocytes et 1 % de myélocytes neutrophiles. Il y a 4,680.000 hématies et l'hémoglobine est à 90 %. Quant à la ponction lom-

baire, elle retire un liquide louche contenant 60,8 lymphocytes par millimètre cube et de rares polynucléaires, l'albumine est à 0,45. Il n'y a pas de germes visibles. Le benjoin est normal ainsi que le B.-W. dans le sang.

La dose de 15 gr. est maintenue jusqu'au 12 janvier. A cette date, les signes cliniques se sont très atténués, la nuque est à peine raide. La ponction lombaire retire un liquide encore louche à 96 lymphocytes par millimètre cube avec d'assez nombreux globules rouges. Il n'y a pas de germes. Le dosage des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien donne le chiffre de 46 mgr. ‰.

Le lendemain, la température est à 37°5, il n'existe plus de céphalée, la rachialgie a disparu avec l'hyperesthésie, la nuque est souple. La formule sanguine montre une leucocytose normale à 7.500 dont 68 % de polynucléaires.

Aussi le 14 janvier, la malade ne reçoit plus que 10 gr. et le lendemain que 8 gr. Ce jour-là, l'état général est satisfaisant, il n'y a plus de signes méningés, ni infectieux. Le liquide céphalo-rachidien est clair avec 26 lymphocytes par millimètre cube et quelques rares globules rouges. Après centrifugation, le pourcentage des leucocytes donne 95 % de lymphocytes et 5 % de polynucléaires. L'albumine est à 0,35.

Le 19 janvier, la température est à 37°3 et le liquide céphalo-rachidien est limpide avec 1,7 lymphocyte par millimètre cube, quelques rares globules rouges. L'albumine est à 0,27 ‰. La dose est pourtant maintenue à 8 gr. Le lendemain on laisse à 4 gr. pour réduire à 3 gr. par jour, le 22 janvier et à 2 gr. le 25 janvier. Et la malade sort le lendemain en bonne santé et considérée comme guérie.

En somme, en cinq jours après le début du traitement, la méningite est jugulée par une dose quotidienne de 15 gr. de 2632 R. P. C'est un résultat très favorable. Il faut pourtant noter un léger fléchissement des urines le onzième jour, compté à partir du début du traitement, avec oligurie relative à 750 cc. qui descend à 500 cc. les jours suivants ; la diurèse redevient normale le 24 janvier, soit deux jours avant l'arrêt du traitement.

Observation N° 2. — Méningite à méningocoques.

(Recueillie dans le Service du Dr J. DECOURT.)

Dans l'après-midi du 29 janvier, Mlle S..., 21 ans, est prise brusquement et en pleine santé d'un frisson interne et d'une céphalée atroce, continue, qui s'accroît les jours suivants. En même temps, la température grimpe à 39°. Les jours suivants, outre la céphalée, la malade présente de la rachialgie et des vomissements bilieux. Son état alarmant la fait conduire à l'hôpital

où le 2 février l'examen révèle une malade obnubilée, gémissant doucement, les jambes repliées. La céphalée est toujours intense, frontale, accompagnée de photophobie. La rachialgie est très accusée et les signes méningés sont nets : raideur invincible de la nuque, Kernig, manœuvres de Brudzinski positives. L'hyperesthésie cutanée est considérable, la pression des globes oculaires douloureuses et les réflexes sont vifs.

Le syndrome infectieux est très important, avec une température à 39°, des arthralgies et des myalgies multiples et surtout un purpura intense parsemant tout le corps de taches de toutes les dimensions. Il n'y a pas d'herpès labial.

L'examen viscéral est négatif, la langue est sèche et les selles sont normales.

La ponction lombaire pratiquée ramène un liquide trouble avec de nombreux polynucléaires altérés et la coloration faite sur l'heure montre un cocci Gram négatif en grains de café. Aucun ensemencement n'est pratiqué. La formule sanguine révèle une hyperleucocytose à 29.600, dont 85 % de polynucléaires. Les globules rouges sont à 4.250.000. Immédiatement, on institue un traitement au 2632 R. P. en débutant par la forte dose de 20 gr. Le lendemain, le purpura s'étant considérablement atténué et la température étant descendue à 37°5, la dose est ramenée à 15 gr. bien que les arthralgies et les signes méningés soient aussi intenses.

Le 4 février, la ponction lombaire ramène un liquide trouble avec de nombreux polynucléaires, mais il n'y a plus de germes visibles. La céphalée est maintenant supportable et les signes méningés se sont atténués. Mais l'inspection révèle un érythème morbilliforme qui domine aux membres supérieurs, il est fait d'une infinité de maculo-papules généralement séparées, mais parfois confluentes. Les arthralgies subsistent toujours, la malade souffre surtout des poignets. La dose de 15 gr. est maintenue. Le lendemain, l'érythème est stationnaire, les poignets sont légèrement enflés, chauds et bloqués par la douleur qui rend leur mobilisation impossible et nécessite leur immobilisation sur des planchettes.

Le liquide céphalo-rachidien est plus clair contenant encore de nombreux polynucléaires déformés, il n'y a pas de germes visibles et l'ensemencement est négatif comme l'hémoculture. La malade ne reçoit plus que 12 gr. par jour.

Le 6 février, c'est au tour des articulations du coude d'être chaudes, tuméfiées et bloquées par la douleur alors que les poignets sont « dégagés ». La leucocytose est à 6.200 dont 75 % de polynucléaires neutrophiles et 11 % de polynucléaires basophiles.

Le lendemain 7 février, l'amélioration générale est manifeste, la céphalée, la raideur de la nuque se sont considérablement atténuées. Le purpura s'efface, seule persiste une large ecchymose à hauteur de la première phalange et du deuxième métacarpien droits et au niveau de laquelle l'épiderme

est soulevé par de la sérosité. Par contre, l'éruption morbilliforme a augmenté d'intensité bien que localisée aux membres supérieurs, elle est devenue très papuleuse donnant la sensation de « velouté », quelques éléments existent à la face interne des genoux. Cette éruption est très prurigineuse et la malade s'en plaint beaucoup comme des arthralgies qui persistent toujours, mais moins intenses.

La dose de 12 gr. par jour est maintenue.

Le 8 février il n'y a plus de signes méningés, la température est à 38°. L'éruption qui conflue en larges placards aux membres supérieurs, gagne les membres inférieurs et intéresse même par quelques éléments l'abdomen.

Le liquide céphalo-rachidien est limpide avec 30 éléments par centimètre cube comprenant quelques polynucléaires déformés et des lymphocytes. Il n'y a pas de germe visible. L'albumine est à 0 gr. 25. Cette amélioration persistera les jours suivants et permet de baisser à 8 gr. de 2632 R. P.

Trois jours après, l'érythème a pâli aux membres supérieurs pour confluer en larges plaques aux membres inférieurs, tandis qu'à la face l'éruption affecte une disposition en « ailes de papillon ». Sur la paroi bucco-pharyngée existe même un énanthème framboisé intéressant surtout le voile. La température est à 37°4 le soir et les arthralgies à leur tour se sont atténuées. Le liquide ramené par la ponction lombaire est limpide avec 6,5 éléments au millimètre cube, sa centrifugation montre quelques rares polynucléaires et des lymphocytes. Il n'y a pas de germes visibles.

Puis en deux jours l'éruption se nettoie. Devant la persistance de légères arthralgies intéressant particulièrement les genoux, on arrête le 2632 R. P. et on prescrit du salicylate de soude. Le liquide céphalo-rachidien est eau de roche avec 3,6 éléments par millimètre cube. La numération sanguine 7.400 globules blancs, dont 73 % de polynucléaires, il y a 3.760.000 globules rouges.

Et le 13 février, les téguments sont nets. Les arthralgies ont disparu et la malade est considérée comme guérie. Elle sort le 8 mars.

En se basant sur l'évolution des signes méningés et sur l'évolution du liquide céphalo-rachidien, on peut considérer que cette méningite a été guérie en six jours de traitement. Ce qui représente un bon résultat vu l'allure assez sévère prise par l'infection à son début.

L'exanthème peut-il être interprété comme témoin d'une bactériémie méningococcique ou comme une réaction d'intolérance au 2632 R. P. ? Son apparition quatre jours après le début de la maladie et deux jours après le début du traitement nous fera pencher vers cette hypothèse, mais la continuation du traitement n'en a pas été néanmoins poursuivi, et ceci sans aucune aggravation ou autre manifestation d'intolérance.

En affirmant l'intérêt de cette diazine, nous ne faisons que de nous rapprocher des auteurs anglo-saxons dont certains mêmes sont très catégoriques dans leur affirmation. Ainsi, Hodes et Strong admettent dans leur statistique un pourcentage de mortalité dans la méningite cérébro-spinale de 17,5 % avec le sulfamide, de 5,5 % avec le sulfathiazol et de 0 % avec la sulfadiazine.

POSOLOGIE ET INCIDENTS

Une rapide revue des observations et des cas rapportés précédemment nous permet de nous rendre compte que la posologie de la Sulfaméthyldiazine ne se cantonne pas entre deux limites étroites, mais qu'elle tient surtout compte de la gravité de l'infection que l'on est appelé à traiter. C'est ainsi que nous voyons les doses s'étager entre 3 gr. et 25 gr. et plus. Ces hautes doses ne sont possibles que grâce à la tolérance parfaite du médicament par les voies digestives, mais elles n'en impliquent pas moins une surveillance médicale très stricte, explicable par certains incidents possibles que nous retrouverons au paragraphe suivant.

Pour le moment, bien que chaque cas soit affaire d'appréciation de celui qui veut faire œuvre de thérapeute, nous pouvons envisager deux modalités principales d'application de la posologie qui utilise des comprimés dosés à 0 gr. 50 :

1° *Les cas ordinaires* pour lesquels on veut profiter de la puissance d'action de la Sulfaméthyldiazine et en même temps de sa bonne tolérance. Dans ces cas (pneumonies, staphylococcies, streptococcies, infections diverses, toutes affections habituellement sensibles à la sulfamidothérapie) on pourra se contenter de petites doses puisqu'elles sont suffisantes à l'action thérapeutique, déterminant des sulfamidémies déjà importantes.

Ainsi, la dose moyenne quotidienne pourra être de 5 gr. prise en trois à quatre prises dans la journée. A la rigueur, une prise la nuit peut-être envisagée bien que le phénomène « du creux de la nuit » soit moins sensible pour le 2632 R. P. que pour les autres sulfamides.

2° Par contre, dans les cas graves qui ne sont pas toujours influencés par les autres sulfamidés, on cherchera grâce à la parfaite tolérance du 2632 R. P. d'obtenir de hautes sulfamidémies.

C'est ainsi qu'il sera courant d'envisager des doses quotidiennes de 15 gr. et plus — Michon, Rousseau et Verain ne sont-ils pas montés à 50 gr. en un jour dans un cas de méningite à pneumocoques et avec une tolérance parfaite, — mais ceci sous une surveillance médicale stricte.

Mais même dans ces cas, il faudra tenir compte et de l'allure de l'infection et de l'âge du malade. C'est ainsi que chez l'enfant, dans les cas ordinaires, on pourra se baser sur les posologies suivantes :

Nourrissons.....	1 gr. par jour
1 à 2 ans.....	1 gr. à 1 gr. 50
5 ans.....	2 à 3 gr.
10 ans.....	3 à 4 gr.

Mais dans les cas graves, on peut être amené à dépasser 0 gr. 30 par kgr. de poids (Martin, Boucart et Sureau montèrent à 1 gr. par kgr. chez une fillette de 5 ans atteinte de méningite à pneumocoque).

La posologie de la sulfaméthylidiazine n'échappe pas aux règles de la sulfamidothérapie en général. Si on cherche à « taper fort », on ne fera pas de longues cures, ne jamais excéder 8 à 10 jours, quitte à reprendre après quelques jours de repos. Dans les infections graves, et en particulier, dans les infections à pneumocoques, on cherchera toujours à prévenir les rechutes par une cure de sécurité.

(A noter que pas plus que les autres sulfamides, le 2632 R. P. ne s'absorbe de façon appréciable par voie rectale).

En dehors des voies digestives, les voies parentérales sont employées exceptionnellement ; pour notre part, elles ne le furent jamais, mais les auteurs anglo-saxons ne les ont pas négligées. On pourra les envisager pour agir vite ou dans les cas d'impossibilité d'utiliser la voie buccale. Actuellement, il existe des ampoules de 5 cm³ d'une solution sodique à 20 % que l'on administre par voie intramusculaire profonde ou par voie endoveineuse, le produit étant injecté lentement ou après dilution dans l'eau bidistillée. Les quantités dépendent de l'importance des masses musculaires ou de la technique de l'injection veineuse. Par voie intramusculaire, on injectera 4 à 6 gr. par jour. Par voie veineuse, on peut atteindre, et même dépasser 10 gr.

Par contre, la voie rachidienne est formellement proscrite en raison de l'alcalinité du produit.

Incidents et accidents.

Un fait clinique prime tout : c'est la parfaite tolérance de l'organisme vis-à-vis de la sulfaméthylidiazine ou 2632 R. P., tolérance que partagent toutes les diazines même à hautes doses. Ceci est d'un gros intérêt car elle permet son emploi dans les cas où les autres sulfamidés ont été arrêtés en raison de leur intolérance par l'organisme (méningite à pneumocoques de Michon, Sureau et Babouot, méningite à pyocyanique rapportée par J. Decourt).

En ceci, nous ne faisons que reconnaître un fait déjà enregistré par les auteurs anglo-saxons, tels que Young qui donne comme pourcentage des réactions toxiques des divers sulfamidés :

- 75 % pour la sulfapyridine (Dagénan) ;
- 11,5 % pour le sulfathiazol (Thiazomide) ;
- 8,8 % pour la sulfadiazine.

Cette tolérance ne doit point cependant faire relâcher la surveillance médicale, au contraire les accidents graves sont possibles et nous avons ici le désavantage de ne point être mis en alerte par de petits signes d'intolérance. Certes la céphalée, les nausées, les vomissements, la cyanose sont possibles. Les accidents cutanés sont plus fréquents et parfois très nets, tel celui rapporté dans l'observation n° 2 sur la méningite à méningocoque recueillie dans le service du Dr Decourt. Mais ces accidents bénins ne sont pas la règle et ne se produisent ni avant ni parallèlement à celui que nous devons redouter par-dessus tout : c'est-à-dire l'anurie par précipitation intra-urinaire. Celle-ci ne nous étonne pas puisque déjà l'étude expérimentale sur l'animal nous la démontrait relativement fréquente (étude de Lehr et Antopol sur l'intoxication chronique du rat albinos par le 2632 R. P.). Mais en nous en tenant aux faits cliniques et, en particulier, en nous reportant à la littérature anglo-saxonne, nous voyons que les accidents rénaux sont relativement fré-

quents par rapport aux autres accidents dus à la sulfaméthyl-diazine. Ces accidents rénaux qui s'étagent de l'oligurie légère à l'anurie complète en passant par l'hématurie, ne doivent pas être ignorés puisque des cas mortels ont été publiés à l'étranger telle l'observation de Bradford et Schaffer.

Il s'agissait d'un homme de 64 ans traité pour une pneumonie à pneumocoque de type III, et pour lequel la sulfamidothérapie fut instituée par la sulfadiazine à raison de 3 gr. dose initiale, puis 2 gr. quatre heures après, ensuite 1 gr. toutes les quatre heures. Le troisième jour de l'hospitalisation, la température étant redevenue normale, on arrêta la sulfamidothérapie, le malade ayant absorbé à ce moment 24 gr. de sulfadiazine. Cet arrêt du traitement avait d'ailleurs été décidé par l'état rénal : en effet, des cristaux de sulfadiazine et l'albumine dans l'urine avaient attiré l'attention. Le cinquième jour d'hospitalisation, la température étant remontée et le processus pneumonique s'étant étendu, on décida de reprendre à nouveau la sulfadiazinothérapie à raison de 3 gr., dose initiale suivie de 1 gr. toutes les quatre heures. Après 26 gr. S., le traitement fut arrêté, le débit urinaire ayant diminué d'une façon inquiétante. Le total était alors de 50 gr. S., la teneur du sang en sulfadiazine de 12 mg. pour 100 cc. L'azote non protéinique était à 79 mg. pour 100 cc. L'urine contenait des cristaux de sulfadiazine. Le malade mourut 48 heures après, malgré des traitements remontants tels que l'oxygène, dextrose et sérums. L'azote non protéique du sang étant monté à 131 mg. pour 100 cc. et le débit urinaire ayant complètement cessé.

L'examen des reins montra la détérioration des tissus dans la portion adjacente aux dépôts de sulfadiazine acétylée, ulcération de l'épithélium bordant les bassinets et réaction inflammatoire et nécrotique de la surface associée. On a noté également des précipités du médicament dans les tubuli rénaux, certains étant gonflés ou en desquamation.

Si malgré tout les anuries mortelles sont rares, les observations d'anuries transitoires ou d'hématuries sont plus fréquentes. Si nous voulons relever les cas où un fléchissement rénal fut noté dans les 51 observations rapportées dans cette thèse (y compris les statistiques du Dr Durel sur le traitement de la blennorrhagie), nous trouvons 5 oliguries dont l'une fut suivie d'anurie transitoire qui dura 24 heures et deux petites hématuries sans lendemain.

Aussi tout traitement par la sulfaméthyl-diazine doit comporter une surveillance attentive du bocal d'urine afin de pouvoir arrêter tout traitement si des accidents graves se produisent : hématurie, oligurie prononcée et surtout de déclencher la thé-

rapeutique classique de l'anurie si celle-ci s'installe : eau lactosée, infiltration lombaire, cathétérisme urétéral avec lavages des bassinets et au besoin décapsulation rénale.

A propos de ces accidents urinaires, il est à noter le réel intérêt de l'ingestion de bicarbonate de soude à forte dose. Celle-ci déjà conseillée par les auteurs anglo-saxons (Schulte, Shildler et Nierbauer), l'est aussi par le Dr Durel et Mlle Allinne qui ont mis en lumière les faits suivants :

Chez plusieurs malades mises à un traitement par sulfamidiazinothérapie avec 15 gr. de 2632 R. P. par jour, après refroidissement, des cristaux se formèrent au contact des parois du bocal d'urines et ceci pour une concentration de 4 gr. par litre de sulfaméthylidiazine et un pH urinaire de 6,2-6,6. Mises au bicarbonate de soude à raison de 25 gr. par jour, ces mêmes malades virent leur possibilité de concentration urinaire en sulfaméthylidiazine augmentée, chez l'une la concentration atteignit 5 gr. 80, chez une autre 7 gr. et enfin chez une troisième 8 gr. par litre avec début de cristallisation par refroidissement à une température de 14°. Le pH urinaire était aux alentours de 8.

En somme, l'alcalinisation des urines qui passent du pH 6 au pH 8 permet d'élever le taux de saturation de l'urine de 4 gr. à 8 gr. Avant de quitter cet alinéa consacré aux incidents urinaires, il est à noter, en outre, l'intérêt qu'il y a de faire boire abondamment le malade pour augmenter le débit des vingt-quatre heures et par là diminuer la concentration urinaire.

Mais la surveillance médicale ne doit pas s'en tenir exclusivement au bocal d'urines, on doit penser à la possibilité d'accidents sanguins et en particulier à l'agranulocytose dont Mouquin, Macrez et Alison ont rapporté un cas typique à la suite du traitement par le 2632 R. P. d'une septicémie à streptocoques. Le cas avait déjà été signalé par les auteurs anglo-saxons (Nixon, Eckert et Holmès) qui ont aussi rapporté un cas de thrombopénie aiguë avec gigivorragie et hypohémoglobinémie (Witehome et Watkins). Aussi doit-on suivre la formule sanguine des malades traités.

CONCLUSIONS

De cette étude sur la sulfaméthylidiazine ou 2632 R. P. se détachent plusieurs faits d'ailleurs d'inégale importance :

1^o De la toxicologie comme de l'étude *in vitro* et *in vivo*, nous retiendrons que les résultats obtenus avec la sulfaméthylidiazine sont similaires à ceux donnés par les autres produits.

2^o Il en va tout autrement de l'étude de la circulation du médicament chez l'homme dont nous tirons deux notions très importantes :

a) la haute sulfamidémie obtenue avec une dose unique de 2 gr., soit 6 mgr. 7 à la huitième heure, alors que nous avons 5 mgr. 5 pour le sulfamide et 5 mgr. 1 pour la sulfapyridine et le sulfathiazol ;

b) la courbe en plateau, légèrement descendante dans les heures suivantes avec un chiffre de 4 mgr. 2 à la vingt-quatrième heure, tandis que pour les autres sulfamidés le fléchissement est beaucoup plus marqué, ainsi la sulfamidémie à la vingt-quatrième heure n'est plus qu'à 2 mgr. 4 pour le sulfamide, 1 mgr. 8 pour la sulfapyridine et 0 mgr. 6 pour le sulfathiazol.

Ces deux notions sont en rapport avec une élimination très lente du produit filtrant à travers les reins (cette lenteur de l'élimination marche de pair avec une acétylation particulièrement importante de la sulfaméthylidiazine dans les urines), ce qui permet de comprendre et la suppression du « creux de la nuit » et le phénomène d'accumulation, c'est-à-dire qu'avec une dose de 15 gr. pendant deux jours de suite, suivie pendant deux autres jours d'une dose quotidienne de 12 gr. la sulfamidémie passe de 23 mgr. (taux atteint le 1^{er} jour) à 12 mgr. le quatrième jour. D'où possibilité d'atteindre un haut degré de concentration sanguine.

3^o Sur le terrain clinique :

— dans les gonococcies, la sulfaméthylidiazine ne semble pas donner de meilleurs résultats que les autres produits et en particulier que le Thiazomide,

— par contre, dans les infections à pneumocoques, sa valeur est indiscutable et son emploi est d'un réel secours dans les cas graves tels que dans cette pneumonie accompagné de delirium tremens et cette méningite à pneumocoque, rapportées au chapitre Pneumocoque,

— il en est de même dans les streptococcies graves dont les septicémies, mais la sulfaméthylidiazine n'est d'aucune utilité dans la maladie d'Osler,

— dans les infections à staphylocoques de beaux succès sont possibles,

— ce succès est la règle dans les méningites à méningocoques,

— parmi les autres germes, signalons l'heureux effet sur le bacille pyocyanique.

4° La clinique nous montre aussi que la sulfaméthylidiazine est remarquablement tolérée par l'organisme, d'où possibilité de doses élevées, et aussi de son emploi dans les cas d'intolérance aux autres sulfamides.

5° Mais cette tolérance ne doit pas faire relâcher la surveillance médicale car le médicament donnant peu d'incidents, il ne faut pas se laisser surprendre par les accidents urinaires dont l'anurie : on prévient en partie celle-ci en augmentant la ration des liquides d'une part, et la solubilité du produit d'autre part (l'ingestion massive de bicarbonate de soude permet de faire passer le taux de saturation de l'urine de 4 gr. à 8 gr.).

En résumé : haute sulfamidémie pour une dose unique, accumulation possible par des doses répétées, tolérance parfaite (penser pourtant au rein) jointes à des succès thérapeutiques au moins égaux à ceux des autres produits, permettent de penser que la sulfaméthylidiazine ou 2632 R. P. prendra une place de choix dans l'arsenal sulfamidé.

Vu : le Président de la thèse,
M. LOEPER.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BICKEL. — Journée thérapeutique de Genève du 21 octobre 1943.
- BRADFORD et SCHAFER. — *I. A. M. A.*, 23 mai 1942, v. 119, n° 4, p. 316.
- DECOURT (J.), SOUILLART et CHATEAU (R.). — In *Presse médicale*, n° 4, 27, 1945, p. 44.
- DICK. — In *Prescriber*, n° 11, 1943, p. 160.
- DUREL. — Thérapeutique sulfamidée : publiée en 1940 dans la collection des thérapeutiques nouvelles.
- DUREL et ALLINNE (Mlle). — Soc. derm. et syphil., 3 mars 1944, in *Bulletin*, n° 314, 1944, p. 86.
- FEINSTONE (Williams), HUNTINGTON, CROWLEY. — *Anal. in the Lancet*, I, 1942, n° 7, 217.
- FELD. — *Klin. Wochens.*, 1943, n° 48-51, 742-744.
- FINLAND, STRAUSS et PETERSON. — *I. A. M. A.*, 1941, 112, n° 24, 2641-2648.
- GENNES. — In *Presse Méd.*, n° 5, 3 fév. 1945, 61.
- HELLWIG et STRONG. — *I. A. M. A.*, 13 juin 1942, v. 119, n° 7, p. 561.
- HODES et STRONG. — *Anal. in Prescriber*, 1943, n° 3, 95.
- JACOBY, MEDEWAR et WILLMER. — In *I. A. M. A.*, 1941, 117, 1471.
- JUME, PELLERAT, HOLZAPFEL (M^{me}) et MURAT (Mlle). — *Journal Médecine Lyon*, 5 nov. 1944, n° 396, 753-758.
- KIKINTH. — *Med. Welt*, n° 24-25 du 19 juin 1943, p. 454-456 et n° 26-27 du 3 juillet 1943, p. 483-486.
- LEHR et ANTROPOL. — *Urol. Cut. Rew.*, 45, 1941, 545-554.
- LIEGE et LE LOCH. — *Presse méd.*, n° 14, 22 juillet 1944, p. 216.
- LÖPER, NITTI, COTTET et VARAY. — In *Presse méd.*, n° 21, 16 déc. 1944, p. 318-319. Soc. Méd. des Hôpit., 1^{er} déc. 1944.
- LONG. — *I. A. M. A.*, 1941, 116, n° 21, 2399-2400.
- MARTIN, SUREAU, BOUCART et BABOUOT. — *Presse méd.*, n° 41, 6 nov. 1943, p. 608.
- MICHON, ROUSSEAU et VERAINE. — *Presse méd.*, n° 12, 17 juin 1944, p. 184.

- MOUQUIN, MACREZ et ALISON. — *Presse méd.*, n° 14, 22 juillet 1944, p. 216.
- N... — *The Lancet Editorial*, 4 sept. 1943, n° 62, vol. 2, p. 296.
- NIXON, ECKERT et HOLMES. — *I. A. M. A.*, vol. 124, n° 9, 26 février 1944, p. 598.
- OSLER, PETERSON, ELING, STRAUSS, LASKEY, TAYLOR, MAXWELL et FINLAND. — *The American Journal of the medical Sciences*, vol. 201, 3 mars 1941, n° 828, p. 357-367.
- PETERSEN et COLL. — *Anal. in Brit. med. Il.*, 1941, I, 861.
- REINHOLD, FLIPPIN, SCHWARTZ. — *The American Journal of the medical Sciences*, vol. 201, n° 1, n° 826.
- RYAN, BAUMAN, MULHOLLAND. — *I. A. M. A.*, 6 juin 1942, vol. 119, n° 6, p. 434.
- SCHULTE, SHILDLER et MIEDBAUER. — *I. A. M. A.*, 1942, 30 mai, v. 119, n° 5, p. 411.
- STRAUSS et FINLAND. — In *Bull. Anal.*, 1944, v. 5, n° 5, 2^e part., p. 364.
- STRICKL et GARTNER. — *Deutsche Med. Woch.*, 1942, n° 20, 509-511.
- VERDA. — *Schweizerische Apotheker Zeitung*, 1943, n° 28.
- VOLAYSEK. — *Wiener med Wochens.*, n°s 38-39, 25 sept. 1943, p. 553-554.
- WHITEHOUSE et WATKINS. — *Anal. in British med. Il.*, 1942, 295.
- WURMS. — *Zf Ummunität. v. exp. Therapie*, B. 104, n° 215, 11-12, 1943, p. 263.
- YOUNG. — *Correspondance British. med. Il.*, 1942, 2, 766.

